

TREBALL FI DE GRAU

Grau en Enginyeria Mecànica

ANÀLISI DE MÈTODES HÍBRIDS DE VÈRTEXS/CENTRATS



Memòria i Annexos

Autor: Martí Artigas Oliveras
Director: Jose Javier Muñoz Romero
Convocatòria: 2017

Resum

Aquest treball de final de grau presenta l'anàlisi d'un model híbrid de vèrtexs/centrats utilitzats per simular les reaccions en teixits tous i plans.

L'objectiu del treball és analitzar els resultats, les tensions, deformacions i organització cel·lular a través d'un model computacional ja creat.

Els centres de les cèl·lules estan representats per una xarxa nodal triangular, mentre que els límits d'aquestes estan formats per una xarxa de vèrtexs amb una forma inicial de niu d'abella. Les dues xarxes estan acoblades entre si a través d'una restricció cinemàtica que permet ser relaxada en el model.

L'anàlisi es realitzarà en diferents situacions: casos on s'estudien les tensions provocades per les branques de Voronoi o Delaunay (les connexions entre vèrtexs o entre centres), l'aplicació o no d'una restricció de volum —per fer que la variació d'aquesta en la simulació sigui constant—, o finalment el cas on s'imposarà una relaxació en la posició dels centres.

Per compilar els resultats de les simulacions amb diferents variables, s'han creat programes de Matlab que s'encarregaran de variar els paràmetres que es defineixen al model inicial i emmagatzemaran els resultats a cada iteració.

Es veurà que en determinats casos, la tensió resultant del model de vèrtexs o centres per separat, té una tendència lineal respecte certs paràmetres del model, permetent fer una aproximació d'aquests paràmetres amb el mòdul de Young i el coeficient de Poisson.

Resumen

Este Trabajo de final de grado presenta el análisis de un modelo híbrido de vértices/centrado utilizado para simular las reacciones en Tejidos blandos y planos.

El objetivo del Trabajo es analizar los resultados obtenidos con el modelo computacional, como las tensiones, deformaciones y organización celular.

Los centros de las células están representados por una red nodal triangular mientras que el límite de las células está formado por una red de vértices, con una forma inicial de nido de abeja. Estos dos modelos están unidos entre ellos a través de una restricción cinemática que puede ser relajada en el modelo.

El análisis se realizará en diferentes situaciones: casos donde se estudiarán las tensiones provocadas por las ramas de Voronoi o Delaunay (Las conexiones entre vértices o centros), aplicación o no de una restricción en el área — para que ésta no varíe durante la simulación —, o finalmente el caso donde se impondrá una relajación en la posición de los centros

Para compilar los resultados de las simulaciones con las diferentes variables, se han creado programas en Matlab que se encargarán de variar los parámetros que se definen en el modelo inicial y posteriormente almacenar los resultados de cada iteración.

Se observará que en determinadas ocasiones, la tensión resultante del modelo de vértices o centros por separado, tiene una tendencia lineal con ciertos parámetros del modelo, permitiendo hacer una aproximación de estos parámetros con el módulo de Young y el coeficiente de Poisson.

Abstract

This document presents the analysis of a Hybrid model of vertex/centred used to simulate the reaction in planar cellular monolayer.

The object of this work is to analyse the results obtained with a computational work, like the tensions, the reactions and the cell organisation.

A triangular nodal network represents cell centres, while an associated vertex network forms the cell boundaries. The two networks are coupled through a kinematic constraint, which we allow to be progressively relaxed.

The analysis will be realised in different situations: cases where we study the strain that are generated by the Voronoi or Delaunay branches (The connexions between vertex or centres), the application of an area restrictions— to ensure that the area doesn't change during the simulation—, or the case where a relaxation of the centre position will be imposed.

A Matlab program had been created to compile all the information obtained in the simulations with different parameters. The program change the parameters that define the initial model and later collect the results of every iteration.

It will be observed that in some occasions, the resultant strain of the different models separately have a lineal form depending on the parameters of the model, allowing to approximate this parameters to find a function that defines de Young modulus and the Poisson coefficient.

Agraïments

Primerament, agrair a la Universitat Politècnica de Catalunya per brindar-me l'oportunitat de realitzar el treball de final de grau, i evidentment per formar-me com a estudiant, persona i professional. També m'agradaria fer una petita menció a tots els professors tant de l'antiga Escola Universitària d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona com de la nova Escola d'Enginyeria de Barcelona Est.

Fer una menció especial al Professor/Director d'aquest TFG, pel suport prestat durant la realització del treball, per la disponibilitat mostrada per tal de reunir-se i ajudar-me i per totes les indicacions i coneixements que m'ha transmès.

Finalment mencionar a la meva família, tant als meus pares com a la meva germana, per haver-me donat la motivació i les eines per a realitzar aquests estudis.

Glossari

Mat.D.kappa : Paràmetre que permet variar la rigidesa de la branca principal de Delaunay

Mat.V.kappa: Paràmetre que permet variar la rigidesa de la branca de Voronoi

Set.Vp: Paràmetre per imposar la restricció del Volum

Set.Network: Paràmetre per definir la mida de la xarxa, on crea un entramat NetworkxNetwork amb el valor que es dona.

Set.lambda: Valor de ξ

Set.Xirel: Paràmetre per forçar la ξ -Relaxation.

Set.CVert: Restringeix el desplaçament en direcció (y) als nodes



Índex

RESUM	I
RESUMEN	II
ABSTRACT	III
AGRAÏMENTS	IV
GLOSSARI	V
1. INTRODUCCIÓ	9
1.1. Objectius del treball.....	9
1.2. Abast del treball.....	9
2. INTRODUCCIÓ ALS MODELS COMPUTACIONALS	10
2.1. Introducció als models de vèrtexs.....	10
2.1.1. Models de vèrtexs apicals 2D.....	11
2.1.2. Models de vèrtexs apicals 3D.....	12
2.1.3. Models de vèrtexs laterals 2D.....	13
2.1.4. Models de vèrtexs 3D.....	15
2.2. Models basats en els Centres.....	16
2.3. Models continus.....	17
3. CINEMÀTICA DELS TEIXITS EN EL MODEL	19
3.1. Cinemàtica del centre de les cèl·lules.....	19
3.2. Cinemàtica dels Vèrtexs.....	19
3.3. Equilibri mecànic.....	20
3.3.1. Equilibri mecànic al centre de les cèl·lules.....	20
3.3.2. Equilibri mecànic als vèrtexs.....	22
3.3.3. Restricció de l'àrea.....	23
3.3.4. ξ -Relaxation.....	24
4. ANÀLISI DE RESULTATS	26
4.1. Reacció màxima segons la rigidesa de les branques de Voronoi i Delaunay.....	26
4.1.1. Cas sense restricció de volum.....	27
4.1.2. Cas aplicant restricció de volum.....	29
4.1.3. Cas aplicant ξ -Relaxation.....	31

5. APROXIMACIÓ DEL MODEL DE VÈRTEX A UN MODEL CONTINUO DEFINIT PER E**I v _____ 33**5.1. Discussió linealitat de K_d i K_v 35

5.1.1. Cas sense aplicar restricció del volum 35

5.1.2. Cas aplicant restricció de volum. 36

5.2. Restriccions i geometria de la Xarxa..... 37

5.3. Anàlisi dels resultat 39

5.3.1. Xarxa 6x6 sense restricció de volum..... 39

5.3.2. Xarxa 6x6 amb restricció de volum..... 40

5.3.3. Xarxa 10x10 sense restricció de volum..... 41

CONCLUSIONS _____ 45**PRESSUPOST I/O ANÀLISI ECONÒMICA _____ 47****BIBLIOGRAFIA _____ 49****ANNEX A _____ 55**

A1. Mètode de Newton-Raphson..... 55

A2. Linearització de la contribució del centre de les cèl·lules..... 55

1. Introducció

L'anàlisi mecànic dels teixits embrionaris ha guanyat l'atenció en els últims anys. S'han pogut rastrejar amb precisió la informació cinemàtica de teixits i òrgans, però les forces mecàniques que impulsen aquests canvis de forma s'han tornat molt més difícils d'assolir, tot i l'evidència que l'acoblament entre l'expressió genètica i la mecànica estan estretament relacionades en la migració cel·lular [32], la curació de ferides [33] o desenvolupament de l'embrió [34].

La quantificació de les forces mecàniques en la morfogènesi ha donat lloc a nombrosos i diversos enfocaments numèrics [23], que es poden classificar en dos tipus principals: models continus i vèrtexs o models basats en cèl·lules. Aquest treball s'ha dut a terme amb un model del segon tipus.

1.1. Objectius del treball

Partint d'un model computacional ja creat, aquest treball pretén analitzar el model Híbrid de vèrtexs/centres, estudiant què succeeix quan fem treballar el model com un model purament de vèrtexs o purament de centres, per conèixer les reaccions finals, la topologia de la xarxa deformada... A més, també es pretén conèixer com són aquests resultats quan combinem els dos models, i intentar definir posteriorment l'afectació de cada una de les xarxes. També s'aplicaran dos paràmetres addicionals que modificaran els resultats com es podrà veure en els capítols posteriors, aquests paràmetres són la restricció de l'àrea o la relaxació en la posició dels centres. Finalment es pretén conèixer el mòdul de Young i el coeficient de Poisson, i a partir d'aquestes valors trobar les diferents funcions que defineixen el mòdul de Young i el coeficient de Poisson, on les variables seran k_D i k_V (uns paràmetres que permeten variar la influència de cada una de les xarxes en la simulació).

1.2. Abast del treball

El treball en aquest camp és molt ampli, tot i que es pretén analitzar una bona part del model computacional, com a autor, sóc conscient, que per qüestió de temps i amplitud del treball, faltaran parts del model per analitzar, com poden ser casos on es provoca una "ferida" al teixit i posteriorment s'estudia la reorganització d'aquest. A més, com s'explicarà posteriorment, existeixen altres models que permeten realitzar l'estudi de teixits des d'altres geometries o suposicions. Aquest altres models obren nous camps d'estudi, i conèixer el comportament dels teixits cel·lulars podria ser de gran utilitat per la medicina.

2. Introducció als models computacionals

Durant els últims anys, s'ha observat que les cèl·lules estan altament influenciades per estímuls mecànics, i és per això que les tensions a les cèl·lules i les seves veïnes provoquen canvis a la topologia durant les migracions cel·lulars[35,36], desenvolupament d'embrions i [37,38,39] i organogènesis [52]. Aquests fets han motivat el desenvolupament d'eines que permetin analitzar les forces cel·lulars internes i entre cèl·lules en la dinàmica dels teixits[41,42,43,45].

Les cèl·lules i teixits estan units entre si per adhesions moleculars, exercint forces entre elles i el que les envolta. Aquestes interaccions produiran deformacions morfogèniques, tals com plegaments, estiraments i contraccions.

El que farà que aquests moviments es produeixin és el citosquelet [3,4], una xarxa de proteïnes com la actina, que genera tensions superficials i lineals a tota la membrana cel·lular, amb l'ajuda de la matriu extracel·lular i les adhesions entre cèl·lules [5-8].

La morfogènesi tissular es dona en diverses ocasions: quan les propietats mecàniques canvien, quan les cèl·lules es divideixen, quan es produeix l'apoptosi o mort programada o quan s'alteren les forces restrictives cap a l'epiteli.

L'objecte d'aquest estudi és entendre la mecànica d'aquestes deformacions, tenint en compte les lleis de la mecànica, que impliquen que totes les forces que es generin en un teixit han d'estar en equilibri, ja sigui per les forces viscoses o les de fricció.

Els estudis descriptius i quantitius físics permeten una descripció de la generació i equilibri de les forces que condueixen a la morfogènesi mitjançant el model de l'epiteli[12-14], s'han realitzat diversos estudis que descriuen la física de l'epiteli[15,16], un tipus de teixit format per unes cèl·lules organitzades de forma lineal i en una estructura d'aproximadament dues dimensions.

Els models desenvolupats per analitzar sistemes multicel·lulars o unicel·lulars poden ser classificats en models continus [44,46] normalment discretitzats amb tècniques d'elements finits i models discrets que assumeixen principis bàsics de materials discontinus. Aquests últims poden ser classificats en models de Vèrtexs [47,49,42,50], models basats en el centre de les cèl·lules [41,48,51,45], models Potts [55,56] o models sub-cel·lulars [52,53,54].

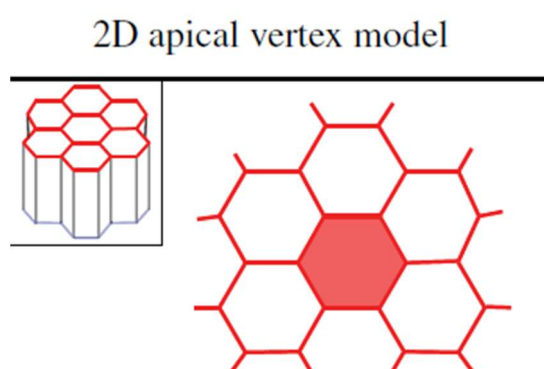
2.1. Introducció als models de vèrtexs

En els models de Vèrtex, la forma de l'epiteli es representa amb un conjunt de vèrtexs que són el punt comú entre 3 o més cèl·lules veïnes. La relació entre les cèl·lules i el seu volum es pot definir a través de la posició dels seus vèrtexs. Una possible classificació dels models de vèrtexs es fa a mitjançant la representació geomètrica del teixit del model.

2.1.1. Models de vèrtexs apicals 2D

Inicialment els models de vèrtexs van ser desenvolupats per tal d'estudiar l'empaquetament de bombolles d'escuma [3,4]. Això va ser adaptat per poder estudiar l'empacament i posicionament en 2 dimensions de superfícies de cèl·lules apicals [1,5-14]. En aquests estudis l'epiteli es descriu mitjançant una xarxa plana de dos dimensions formada per vèrtexs que defineixen la superfície de les cèl·lules com un polígon. El contacte entre cèl·lula i cèl·lula es representa com una recta.

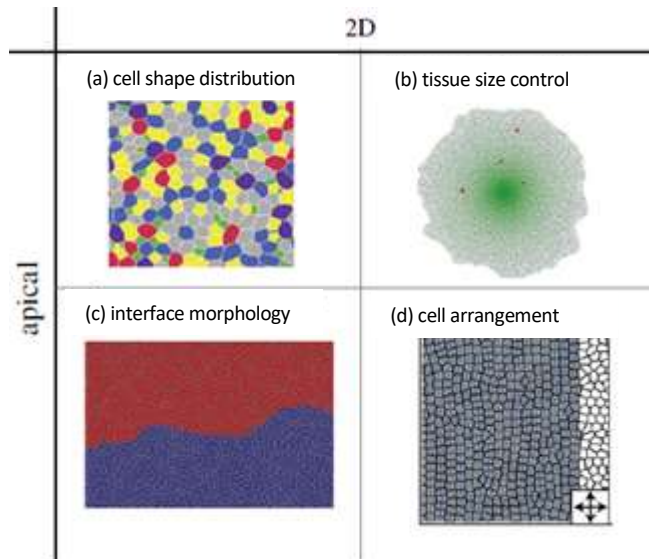
La suposició subjacent d'aquest model és que les forces principals que actuen per deformar les cèl·lules són generades al llarg de la superfície de les cèl·lules de l'epiteli, o poden ser absorbides en la representació apical.



Il·lustració 1. Representació de les cèl·lules en un model de vèrtex apical en 2D [67]

Aquest model ha estat àmpliament utilitzat per definir la topologia de conjunts de cèl·lules en l'epiteli. En molts d'aquests estudis el teixit es forma com a resultat de la divisió de cèl·lules escollides aleatòriament. També s'ha observat que succeeix quan es canvia d'un règim líquid a un sòlid, variant els paràmetres del model, i s'ha suggerit que això explica que passa en els sistemes biològics com l'epiteli de les vies respiratòries en asmàtics[31].

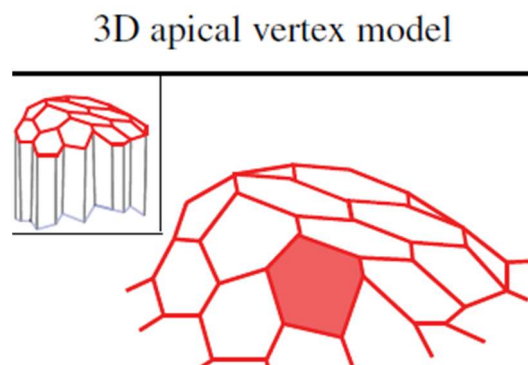
També s'ha utilitzat el model per estudiar els efectes mecànics en un teixit en creixement i la influència de diferents paràmetres de creixement en l'empaquetament de les cèl·lules [7,12,30]. A més, han permès estudiar el creixement de teixits i l'efecte que tenen determinades forces aplicades entre els teixits[9,14].



Il·lustració 2. (a) topologia de la distribució de les cèl·lules en un epiteli en creixement. (b) Epiteli en creixement i control de la mesura. La morfogènesis està indicada amb ombres verdes. (c) Representació d'un epiteli en dos fases diferenciades a causa de dues tensions diferents. (d) simulació del posicionament dels fotoreceptors en la retina d'un peix zebra. [67]

2.1.2. Models de vèrtexs apicals 3D

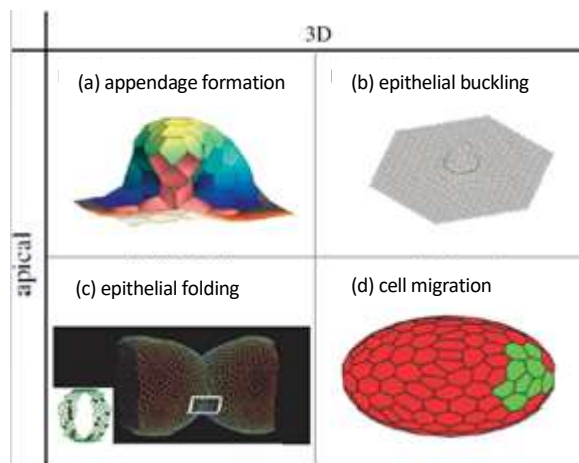
Per tal de descriure situacions on l'epiteli arriba a plegar-se, els models 2D van ser ampliat per tal de ser representats com una superfície 2D en un espai 3D [15-18]. Per permetre aquestes configuracions del teixit no planes, la superfície de les cèl·lules no és considerada com un polígon pla. En lloc d'això, els vèrtexs poden estar sobre un col·lector fix, o les membranes apicals poden ser representades per superfícies triangulades, on cada enllaç forma un triangle amb el punt mig de la cèl·lula. Aquesta aproximació es basa en la idea que la mecànica del teixit es pot descriure només a través de la superfície de les cèl·lules.



Il·lustració 3. Representació de les cèl·lules en un model de vèrtexs apical en 3D [67]

Aquest models han estat utilitzats per representar el procés morfogènic on l'epiteli es deforma fora del pla, la formació de protuberàncies en l'epiteli quan és comprimit[16]. A més s'ha estudiat el

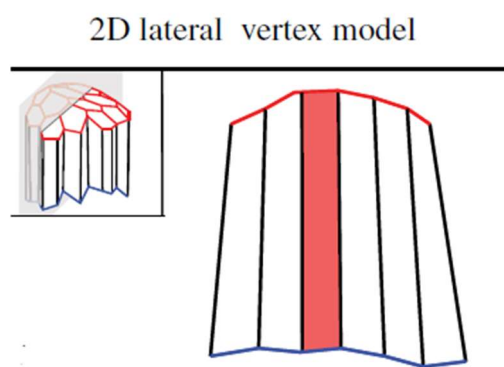
plegament en teixits cilíndrics com a resposta a una contracció generada per cèl·lules sotmeses a una apoptosi controlada[18]. També s'ha usat el model per generar migració cel·lular aplicant una força en alguns vèrtexs[15].



Il·lustració 4. (a) Formació d'un apèndix en la *Drosòfila*. (b) estudi en la creació de protuberàncies. (c) Simulació del plegament del epiteli causat per la mort cel·lular programada. (d) Simulació de migració cel·lular a l'endoderma. [67]

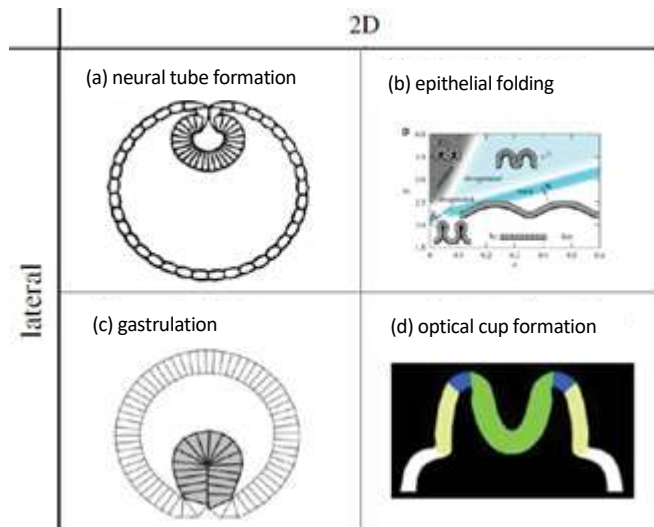
2.1.3. Models de vèrtexs laterals 2D

Aquest model descriu una superfície plana que travessa l'epiteli. Les cèl·lules són representades com un quadrilàter amb dos eixos que representen la secció basal i apical del teixit, i dos eixos que representen la frontera entre dues cèl·lules contigües[19-24]. Aquest model assumeix que la forma del teixit no varia de forma significant en la direcció perpendicular al pla que travessa l'epiteli.



Il·lustració 5. Representació de les cèl·lules en un model de vèrtexs lateral en 2D [67]

El model de vèrtexs laterals en 2D s'ha utilitzat per estudiar el plegament i la invaginació de l'epiteli en una forma tubular[19]. També s'ha proposat que la formació de la mesoderma en els embrions de *Drosòfila* es produeix per la invaginació d'un epiteli homogeni sota una força de compressió.[21]

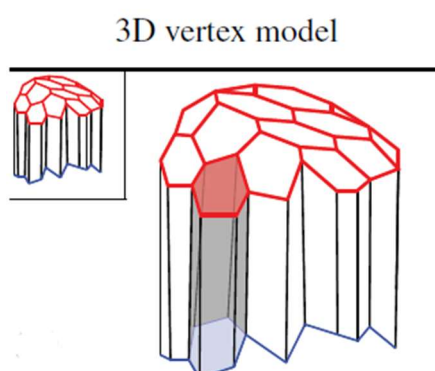


Il·lustració 6. (a) simulació de la formació d'un tub neuronal en amfibis. (b) Diagrama sobre la formació d'un tub neural. (c) Simulació de la formació de plegaments en els intestins. (d) Simulacions de la formació de copes òptiques.[67]

2.1.4. Models de vèrtexs 3D

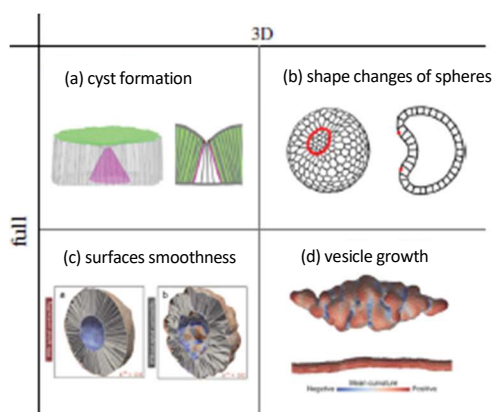
En aquest model les cèl·lules són poliedres que es descriuen mitjançant vèrtexs en un espai 3D, i aquestes són confinades mitjançant superfícies triangulars. En aquest model les cèl·lules tenen diferents superfícies basals i apicals i estan connectades a les cèl·lules veïnes lateralment [2,26-28].

Les xarxes apicals i basals de vèrtexs tenen la mateixa topologia, de tal manera que dues cèl·lules es connecten basalment si estan connectades apicalment [2,27]. En alguns casos aquesta restricció s'allibera per permetre la delaminació cel·lular o permetre l'intercanvi al llarg de l'eix apicobasal[25,26,28]. Aquests models també han estat utilitzats per descriure casos on les cèl·lules estan envoltades en totes les direccions de l'espai[25,26,28,29].



Il·lustració 7 representació de les cèl·lules en un model 3D lateral[67]

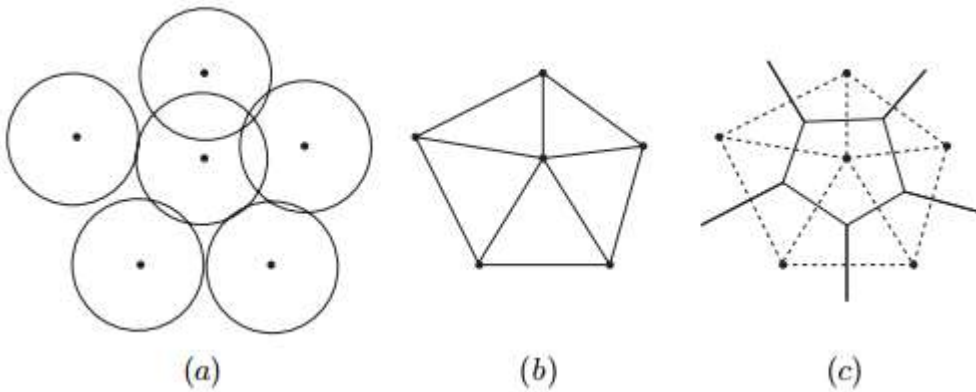
Similars als usos que té el model de vèrtexs apicals 3D aquest model ha estat utilitzat per estudiar la deformació de l'epiteli. S'ha reproduït el creixement d'una vesícula epitelial en una estructura tubular com a conseqüència de divisions cel·lulars[26]. També s'ha investigat la influència d'una tensió apical superficial en la fluïdesa dels teixits apicals i basals[28].



Il·lustració 8.(a) Formació d'un quist en la *Drosòfila*. (b) Deformació en un epiteli esfèric. (c) Simulacions de un teixit proliferant amb i sense contracció apical. (d) Simulació de un epiteli de vesícula en creixement.[67]

2.2. Models basats en els Centres

La gran majoria de models de centres que s'han creat es poden classificar en dos grans grups segons la manera en que es connecten. Aquesta connectivitat entre cèl·lules es pot dividir en dos mètodes, l'aproximació per esferes superposades (OS) o la triangulació dels centres i la tessellació de Voronoi.



Il·lustració 9. (a) model de esferes superposades. (b) Triangulació dels centres que representa les connectivitats entre cèl·lules. (c) Tessellació de Voronoi de la triangulació de (b)[71]

En l'aproximació per esferes cada cèl·lula té un radi intrínsec associat a ella, i la connexió es defineix si existeix superposició amb les cèl·lules que l'envolten. La superposició no es donarà necessàriament en compressió, ja que el radi d'interacció de cada cèl·lula pot ser més llarg que el radi natural de la cèl·lula per tal d'incloure els efectes adhesius. Aquesta aproximació s'ha utilitzat en models de teixits epitelials[57-59], tumors amb forma esfèrica [60], i per l'estudi de poblacions cel·lulars [61].

El major inconvenient d'aquesta aproximació és que les cèl·lules reals no tenen formes esfèriques i per tant amb un model d'aquest tipus les cèl·lules no quedaran tant pròximes com ho estan a un teixit real. Tot i així hi ha algunes possibles solucions, com pot ser utilitzar el·lipsoïdes[63], models dispersos o modelant cada cèl·lula com un conjunt d'elements subcel·lulars que interactuen[62].

Per altra banda, en la tessellació s'utilitza una triangulació de Delaunay[64] del domini utilitzant el centre de les cèl·lules com es veu a la fig. 9 b. Aquests models s'utilitzen en glàndules intestinals[65] i en l'epiteli [66]. De forma dual, amb la tessellació de Voronoi fig.9 c, es pot definir la pròpia cèl·lula. Això pot ser de gran utilitat a l'hora de visualitzar els models, de definir el volum de les cèl·lules i per crear una àrea de contacte definida entre les cèl·lules. Les barres que formen la branca de Voronoi no definiran les interaccions en un model únicament de centres.

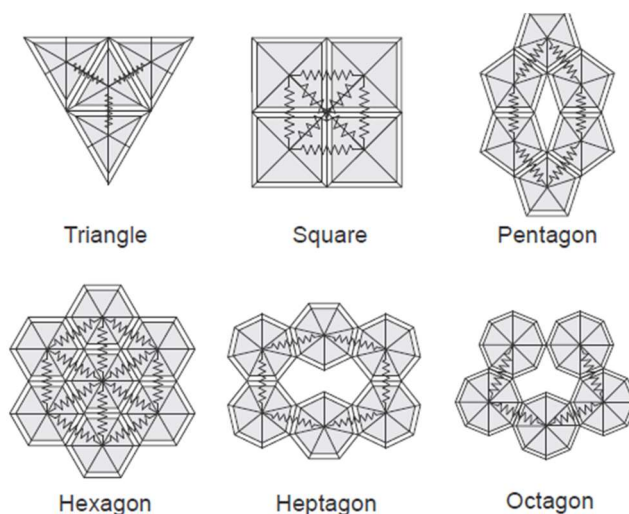
2.3. Models continus

Un enfocament comú per a la modelització de teixits, és veure aquest com un continu en l'escala macroscòpica. Un inconvenient important és que una equació basada en un model continu és incapaç de predir els diversos efectes microscòpics complicats, tot i que aquests efectes tenen una forta influència sobre el comportament macroscòpic, per exemple, a la fractura, fatiga i temps de vida.[68]

Una interessant alternativa als enfocaments comuns per a la modelització numèrica de materials discontinus, és el mètode dels elements discrets (DEM). En aquests mètode, les partícules individuals es modelen com a cossos rígids, que interactuen mitjançant contacte. Aquesta simplificació té l'avantatge de representar el comportament microscòpic complicat amb un simple sistema d'equacions lineals sobre la base d'un nombre relativament petit de paràmetres.[68]

Existeixen altres mètodes, com pot ser el mètode dels elements finits (FEM), aquest és un mètode numèric que es formula mitjançant equacions parcials diferencials. També existeix el mètode diferencial finit (FDM) tot i que és menys recomanable per calcular la distribució de tensions.

El continu només pot ser dividit mitjançant les figures que es mostren en la següent imatge:



Il·lustració 10. Una superfície de 2D només es pot dividir amb triangles quadrats o hexàgons[68]

Utilitzar figures geomètriques que no siguin triangles, quadrats o hexàgons provocarà buits en el continu. Aquestes subpartícules són connectades entre elles mitjançant molles i barres [69,70].

Un dels majors problemes d'aquests mètodes és que s'assumeix que el material es comporta com un element continu quan en realitat no ho és. En alguns casos els resultats obtinguts en el laboratori tenen elevades variacions respecte els tests realitzats. Una petita millora en aquest sentit és aportada pel FEM ja que permet crear un mallat més fi en zones concretes per poder descriure millor el comportament dels elements. [68]

3. Cinemàtica dels teixits en el model

3.1. Cinemàtica del centre de les cèl·lules

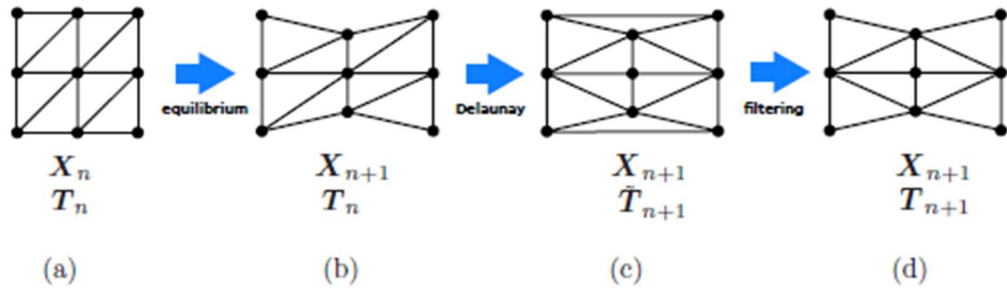
Per tal de realitzar l'estudi del teixit, s'assumeix una superfície plana amb un número constant de cèl·lules N . Aquestes cèl·lules són definides per la posició del seu centre $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}^1, \dots, \mathbf{x}^{N_{nodes}}\}$ i les connexions definides com \mathbf{T} . Això permet definir:

- Una triangulació de N triangles, N_{tri} .
- Les connexions T_l , on $l = 1, \dots, N_{tri}$
- I el contacte entre cèl·lula i cèl·lula donat per N_{edges} .

La configuració del teixit es pot descriure completament com $\mathbf{C} = \{\mathbf{X}, \mathbf{T}\}$.

La posició dels nodes es troba utilitzant equilibri mecànic, el qual s'explicarà més endavant.

Tot seguit s'utilitzarà la triangulació del Delaunay, per definir les noves connexions entre els centres, i finalment es filtraran aquestes noves connexions, eliminant les barres que són més llargues que un valor establert.[72]



Il·lustració 11: Procés computacional per a re-calcular les posicions i connectivitat dels elements[72]

3.2. Cinemàtica dels Vèrtexs

Aquest model defineix el teixit a través dels vèrtexs i les seves connexions $\mathbf{Y} = \{\mathbf{y}^1, \dots, \mathbf{y}^{N_{tri}}\}$. Això defineix una tessellació en el teixit de N_{nodes} i els dominis de les cèl·lules Ω_i on $i = 1, \dots, N_{nodes}$.

Cada triangle T_l té associat un vèrtex \mathbf{y}^l i cada node i està envoltat per un grup de vèrtexs.

La relació entre la posició del node \mathbf{x}^i i els vèrtexs ve definit per la interpolació:

$$\mathbf{y}^l = \sum_{i \in T_l} p_i(\xi^l) \mathbf{x}^i \quad (\text{Eq. 1})$$

On $p_i(\xi^I)$ és la funció d'interpolació estàndard d'elements finits del node i en el triangle T_I i avaluat a la coordenada ξ^I . Per tant dos vèrtexs y^I i y^J estan connectats per una barra i aquesta barra serà comú en dos triangles T_I i T_J . De tal manera queda definida una estructura tessellada definida també per \mathbf{X} i \mathbf{T} . S'assumiran N_{edges} barres que ajunten els vèrtexs en la frontera de dues cèl·lules adjacents i les podrem descriure gràcies a la reologia.

Es considerarà un valor constant i igual a tots els vèrtexs del paràmetre ξ^I . El valor $\xi^I = \frac{1}{3}\{1 \ 1\}$ és la tessellació baricèntrica del domini. [72]

3.3. Equilibri mecànic

El total de l'energia elàstica dels dos sistemes, denominat com $W(\mathbf{x})$ es descomposa com la suma de:

- Contribució als nodes del sistema de Delaunay $W_D(\mathbf{x})$
- Contribució dels vèrtex $W_V(y(\mathbf{x}))$

Per tant l'equilibri mecànic queda definit com $W(\mathbf{x}) = W_D(\mathbf{x}) + W_V(y(\mathbf{x}))$ on la principal variable és la posició nodal \mathbf{X} . [72]

3.3.1. Equilibri mecànic al centre de les cèl·lules

La connexió entre cèl·lula i cèl·lula definida com \mathbf{T} inclou la informació dels parells de N_{edges} ij entre els N_{nodes} . Cada parell de partícules s'ajunten mitjançant una barra que representa les forces que es produeixen entre cèl·lula i cèl·lula. A partir del potencial elàstic:

$$W_D^{ij}(\mathbf{x}) = \frac{L^{ij}}{2} k (\varepsilon^{ij})^2 \quad (\text{Eq. 2})$$

$$W_D(\mathbf{x}) = \sum_{ij=1}^{N_{edges}} W_D^{ij}(\mathbf{x}) \quad (\text{Eq. 3})$$

On $\varepsilon^{ij} = \frac{l^{ij} - L^{ij}}{L^{ij}}$ és l'esforç elàstic i $l^{ij} = \|\mathbf{x}^i - \mathbf{x}^j\|$ i L^{ij} són la longitud actual i de referència. W_D és el potencial total de la xarxa de nodes i en absència de altres potencials, si es minimitza W_D s'obté:

$$\mathbf{g}_D^i := \sum_{j \in I_i} \mathbf{t}_D^{ij} = 0, \quad i = 1, \dots, N_{nodes} \quad (\text{Eq. 4})$$

On I_i determina un conjunt de nodes connectat al node i i \mathbf{t}_D^{ij} és la tracció nodal al node i a causa del node j . Obtenim \mathbf{t}_D^{ij} derivant el potencial W_D^{ij} :

$$\mathbf{t}_D^{ij} = \frac{\partial w_D^{ij}}{\partial x^i} = -\mathbf{t}_D^{ji} = \frac{\partial w_D^{ji}}{\partial x^j} \quad (\text{Eq. 5})$$

Com el càlcul de \mathbf{g}_D^i no depèn linealment de la posició del node x^i haurem de recórrer al mètode de Newton-Raphson, el qual requereix linealitzar el conjunt d'equacions[72].

3.3.2. Equilibri mecànic als vèrtexs

En aquest cas, la força entre dos vèrtexs també es troba derivant el potencial:

$$W_V^{IJ}(\mathbf{y}) = \frac{L^{IJ}}{2} k_v (\varepsilon^{IJ})^2 \quad (\text{Eq. 6})$$

$$W_V(\mathbf{y}) = \sum_{IJ=1}^{N_{edges}} W_V^{IJ}(\mathbf{y}) \quad (\text{Eq. 7})$$

Llavors el total de l'energia potencial quedarà com : $W_T(\mathbf{x}) = W_D(\mathbf{x}) + W_V(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$

Les noves posicions nodals es troben resolent: $\mathbf{x}^* = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} W_D(\mathbf{x}) + W_V(\mathbf{y}(\mathbf{x}))$

Utilitzant la regla de la cadena i sabent que $\frac{\partial W_V^{IJ}}{\partial x^i}$ s'ha de reinterpretar com :

$$g_V^i := \frac{\partial W_V}{\partial x^i} = \sum_{T_I \ni x^i} \sum_{J \in I_I} \frac{\partial W_V^{IJ}}{\partial y^I} \frac{\partial y^I}{\partial x^i} = \sum_{T_I \ni x^i} \sum_{J \in I_I} p_i(\xi^I) * \mathbf{t}_V^{IJ} \quad (\text{Eq. 8})$$

Com l'equilibri mecànic s'obté al centre de les cèl·lules s'ha utilitzat la següent relació:

$$\mathbf{y}^I = \sum_{i \in T_I} p_i(\xi^I) \mathbf{x}^i \quad (\text{Eq. 9})$$

I també podem definir la tracció als vèrtexs com:

$$\mathbf{t}_V^{IJ} = \frac{\partial W_V^{IJ}}{\partial y^I} = -\mathbf{t}_V^{JI} = \frac{\partial W_V^{IJ}}{\partial y^J} \quad (\text{Eq. 10})$$

Llavors, minimitzant $\mathbf{x}^* = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} W_D + W_V$ obtenim:

$$\sum_{J \in I_i} \mathbf{t}_D^{IJ} + \sum_{T_I \ni x^i} \sum_{J \in I_I} p_i(\xi^I) \mathbf{t}_V^{IJ} = 0, \quad i = 1, \dots, N_{nodes} \quad (\text{Eq. 11})$$

En el segon terme, el sumatori inclou tots els vèrtexs que tenen com a mínim un vèrtex als triangles que envolten el node \mathbf{x}^i . L'equilibri mecànic s'obté al centre de les cèl·lules resolent la equació anterior[72].

3.3.3. Restricció de l'àrea

Mantenir constant el volum de la cèl·lula en el teixit és molt significatiu quan la grandària i número de de cèl·lules al teixit es considera constant. Podem considerar aquesta restricció afegint el potencial:

$$W_A = \frac{\lambda}{2} \sum_{i=1}^{N_{nodes}} (A^i - A_0^i)^2 \quad (\text{Eq. 12})$$

on λ és un coeficient de penalització i, A^i i A_0^i són l'àrea inicial i actual de la cèl·lula. Aquesta àrea es pot expressar utilitzant el teorema de Gauss com:

$$A^i = \int_{\Omega^i} dA = \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega^i} \mathbf{y} * \mathbf{n} ds \quad (\text{Eq. 13})$$

on \mathbf{y} és un punt arbitrari del límit de la cèl·lula, ds és el diferencial del segment del límit de la cèl·lula. Com cada cèl·lula forma un polígon, el punt \mathbf{y} pot ser desenvolupat mitjançant la interpolació dels vèrtexs I i J [72].

$$\mathbf{y} = \sum_I q_I(\alpha) \mathbf{y}^I \quad (\text{Eq. 14})$$

on $\alpha \in [-1, 1]$ és la coordinada local al llarg del segment IJ de la membrana de la cèl·lula. I on $q_I(\alpha)$ és la interpolació lineal:

$$q_I(\alpha) = \frac{1}{2}(1 - \alpha) \quad q_J(\alpha) = \frac{1}{2}(1 + \alpha)$$

Ajuntant les diferents expressions i tenint en compte que $ds = \frac{l^e d\alpha}{2}$ i que $l^e = \|\mathbf{y}^I - \mathbf{y}^J\|$

$$A^i = \frac{1}{2} \sum_{e=1}^{N_i} \int_{-1}^1 \sum_I q_I(\alpha) \mathbf{y}^I * \mathbf{n}_e * \frac{l^e}{2} d\alpha = \frac{1}{2} \sum_{e=1}^{N_i} \frac{l^e}{2} (\mathbf{y}^I + \mathbf{y}^J) * \mathbf{n}_e$$

$$A^i = \frac{1}{2} \sum_{e=1}^{N_i} \frac{l^e}{2} (\mathbf{y}^I \times \mathbf{y}^J) * \mathbf{e}_z \quad (\text{Eq. 15})$$

Llavors l'àrea total del conjunt de nodes es pot expressar com:

$$A_T = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{nodes}} \sum_{e=1}^{N_i} (\mathbf{y}^I \times \mathbf{y}^J) * \mathbf{e}_z \quad (\text{Eq. 16})$$

Llavors s'haurà de minimitzar la nova expressió d'energia:

$$W_T = W_D + W_V + W_A \quad (\text{Eq. 17})$$

Per tant s'haurà de solucionar la següent expressió:

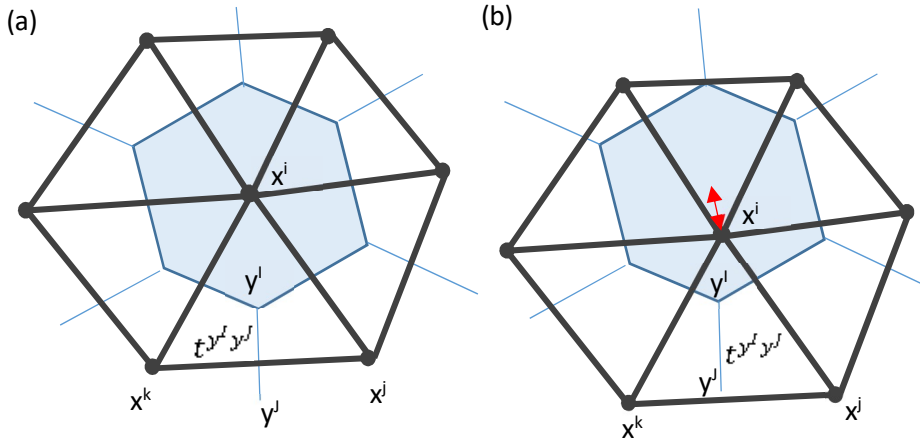
$$\mathbf{g}_A^i := \frac{\partial W_A}{\partial \mathbf{x}^i} := \frac{\lambda_A}{2} (A^i - A_0^i) \sum_{l=1}^{N_i} p_l(\xi_l) \mathbf{J}(\mathbf{y}^{l-1} - \mathbf{y}^{l+1}) \quad (\text{Eq. 18})$$

3.3.4. ξ -Relaxation

Els vèrtexs i les posicions dels centres de les cèl·lules són agrupades amb la interpolació:

$$\mathbf{y}^l = \sum_{i \in T_l} p_i(\xi_l) \mathbf{x}^i \quad (\text{Eq. 19})$$

Aquesta agrupació és una restricció que té efectes en les equacions d'equilibri. En alguns casos aquesta restricció fa obtenir uns resultats no desitjats ja que s'obtenen uns teixits que es deformen de manera irregular i amb aspecte de Zig-zag.



Il·lustració 12: (a) Esquema de connexions entre vèrtexs i centres quan no s'aplica la relaxació. (b) Esquema de connexions entre vèrtexs i centres quan s'aplica la relaxació i el centre es pot desplaçar

Per tal d'evitar aquests efectes, s'aplicarà una relaxació en alguns vèrtexs. Per això s'afegeix una coordenada paramètrica ξ en aquest vèrtexs com una incògnita nova. Quan es relaxi aquest restricció, es limiten els increments entre cada instant per tal d'evitar que les posicions no es desviïn del valor hipotètic interpolat. Això s'aconsegueix afegint a l'expressió del total de l'energia el següent terme que penalitza els increments de ξ a cada instant t_{n+1} :

$$W_\xi = \frac{1}{2} \lambda_\xi \sum_{l \in relaxed} \|\xi_{n+1}^l - \xi_n^l\|^2 \quad (\text{Eq. 20})$$

on λ_ξ és un coeficient de viscositat $\approx \frac{\eta}{\Delta t}$, que genera una força proporcional a l'increment de les posicions dels vèrtexs (o velocitats dels vèrtexs). La variable addicional ξ modifica l'expressió de minimització: $\mathbf{x}^* = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} W_D + W_V$ que ara quedarà com,

$$\{\mathbf{x}^*, \xi^*\} = \arg \min_{\mathbf{x}, \xi} W(\mathbf{x}, \xi) \quad (\text{Eq. 21})$$

d'aquesta manera s'obté

$$W(\mathbf{x}, \xi) = W_D(\mathbf{x}) + W_V(y(\mathbf{x}, \xi)) + W_A(y(\mathbf{x}, \xi)) + W_\xi(\xi) \quad (\text{Eq. 22})$$

Llavors les equacions d'equilibri són formades per dos sistemes d'equacions.

$$\mathbf{g} := \begin{Bmatrix} g_x \\ g_y \end{Bmatrix} = 0$$

$$g_x = \nabla_x(x, \xi) \quad g_y = \nabla_\xi(x, \xi)$$

Cada contribució en el total de \mathbf{g} és la suma de les diferents contribucions d'energia

$\mathbf{g} = \mathbf{g}_D + \mathbf{g}_V + \mathbf{g}_A + \mathbf{g}_\xi$ on cada terme conté la contribució nodal i al vèrtex.

$$\mathbf{g}^i = \frac{\partial W(\mathbf{x}, \xi)}{\partial \mathbf{x}^i} = \mathbf{g}_D^i + \mathbf{g}_V^i + \mathbf{g}_A^i + \mathbf{g}_\xi^i \quad (\text{Eq. 23})$$

$$\mathbf{g}^I = \frac{\partial W(\mathbf{x}, \xi)}{\partial \xi^I} = \mathbf{g}_D^I + \mathbf{g}_V^I + \mathbf{g}_A^I + \mathbf{g}_\xi^I \quad (\text{Eq. 24})$$

La contribució al vèrtex requereix el càlcul de les següents expressions:

$$\nabla_\xi W = \nabla_\xi W_V + \nabla_\xi W_A + \lambda_\xi(\xi_{n+1} - \xi_n)$$

$$\frac{\partial \mathbf{y}^I}{\partial \xi^I} = \sum_{\mathbf{x}^i \in T^I} \mathbf{x}^i \otimes \nabla p^i(\xi^I)$$

Finalment s'obtenen els valors de \mathbf{g}_V^I , \mathbf{g}_A^I i \mathbf{g}_ξ^I :

$$\mathbf{g}_V^I := \frac{\partial W_V}{\partial \xi^I} = \sum_{JK} \frac{\partial W_V^{JK}}{\partial y^J} \frac{\partial y^J}{\partial \xi^I} + \frac{\partial W_V^{JK}}{\partial y^K} \frac{\partial y^K}{\partial \xi^I} = \sum_{IJ} \sum_{\mathbf{x}^i \in T^I} (\mathbf{t}_V^{IJ} * \mathbf{x}^i) \nabla p^i(\xi^I) \quad (\text{Eq. 26})$$

$$\mathbf{g}_A^I := \frac{\lambda_A}{2} \sum_{\mathbf{x}^i \in T^I} (A^i - A_0^i) \sum_{\mathbf{x}^j \in T^I} (\mathbf{x}^j * \mathbf{J}(\mathbf{y}^{I-1} - \mathbf{y}^{I+1})) \nabla p^j(\xi^I) \quad (\text{Eq. 27})$$

$$\mathbf{g}_\xi^I := \nabla_\xi W_\xi = \lambda_\xi(\xi_{n+1}^I - \xi_n^I) \quad (\text{Eq. 28})$$

Si s'estén ξ -Relaxation a tot el teixit, el model tornarà a ser un model de vèrtexs estàndard on la posició dels vèrtexs vindrà determinada únicament per l'equilibri mecànic, és a dir, la suma de forces a cada vèrtex igual a zero[72].

4. Anàlisi de resultats

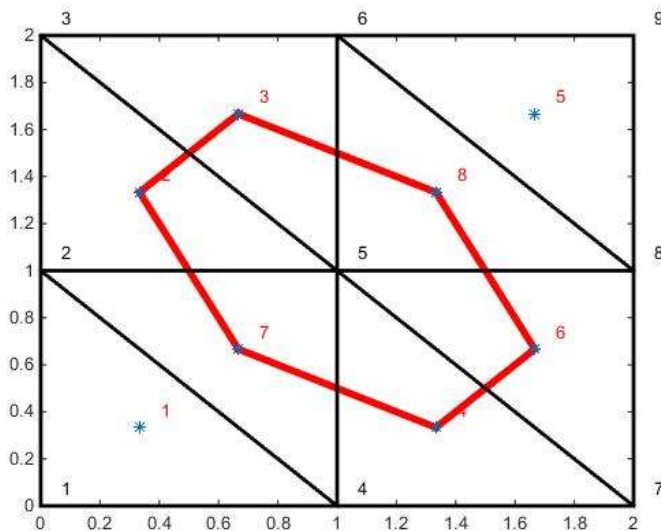
4.1. Reacció màxima segons la rigidesa de les branques de Voronoi i Delaunay

Agafant com objecte d'estudi una xarxa de 2x2 que definirem gràcies al paràmetre *Set.Network=2*, s'estudiaran diferents casos en els quals es prendran una sèrie de valors de *Mat.D.Kappa*, *Mat.V.kappa* i *Set.Vp*.

La variació en els valors dels paràmetres *Mat.D.Kappa* i *Mat.V.kappa* permet definir quina influència té el potencial W_D i el potencial W_V respectivament. Per tal de poder observar millor la influència de cada un. Primer de tot s'assumirà que la suma de les dues Kappa haurà de ser igual a 1 de tal manera que es compleixi que :

$$K_V = 1 - K_D \quad (\text{Eq. 29})$$

Per una altra banda el valor de *Set.Vp* permet aplicar o no la restricció de volum, és a dir, tenir en compte W_A i amb quina ponderació es fa.



Il·lustració 13: Xarxa 2x2

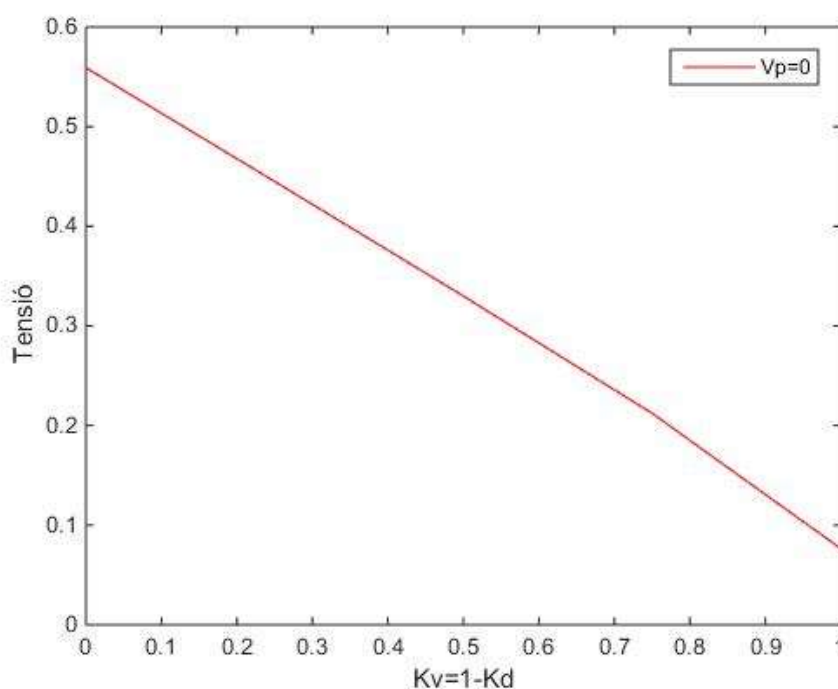
4.1.1. Cas sense restricció de volum

En aquest cas no s'aplicarà cap restricció al volum donant un valor de 0 a Set.Vp . Per tant l'equilibri mecànic total quedarà com :

$$\sum_{j \in I_i} t_D^{ij} + \sum_{\substack{I \\ T_I \ni x^i}} p_i(\varepsilon_I) \sum_{j \in I_I} t_V^{IJ} = 0, \quad i = 1, \dots, N_{nodes}$$

Es calcularà la reacció que s'obté per unitat de superfície en l'instant amb una deformació màxima per a diferents valors de Mat.D.Kappa i Mat.V.kappa . S'han estudiat 5 punts diferents: $K_v = 1, 0.75, 0.5, 0.25, 0$ i els valors respectius de K_D .

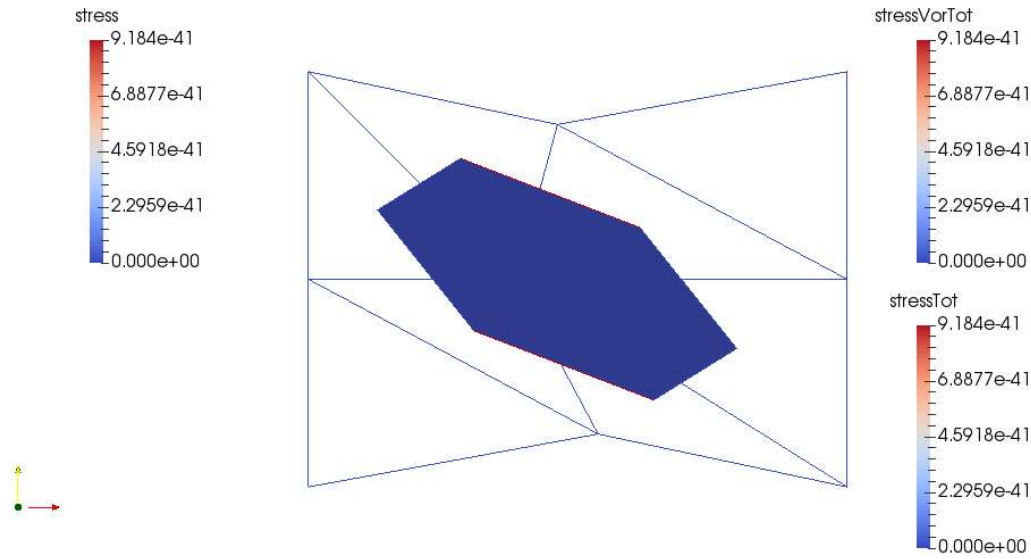
Tenint en compte això s'obté el següent gràfic:



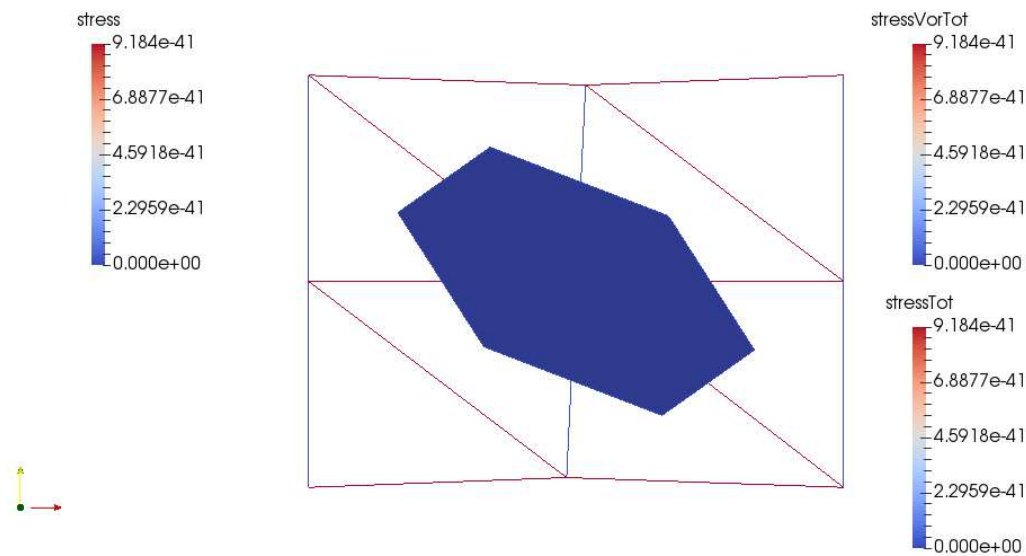
II-l·lustració 14. Tensió en funció de K_d i K_v

Com es pot observar, la tensió total suportada és major quan la influència de la branca de Delaunay té un pes més gran. Això és degut, en part, a la geometria de cada una de les estructures. Delaunay és una estructura triangular que constructivament té un estabilitat molt gran i pot resistir millor les forces que s'apliquen en comparació a l'estructura hexagonal de l'estructura de Voronoi.

En el moment de màxima deformació l'estructura quedarà com:



Il·lustració 15. Estructura deformada amb $K_d=0$ i $K_v=1$



Il·lustració 16. Estructura deformada amb $K_d=1$ i $K_v=0$

Aquesta representació gràfica del model, reflecteix d'una forma evident quina de les dues branques suporta la tensió segons els paràmetres K_V i K_D .

4.1.2. Cas aplicant restricció de volum

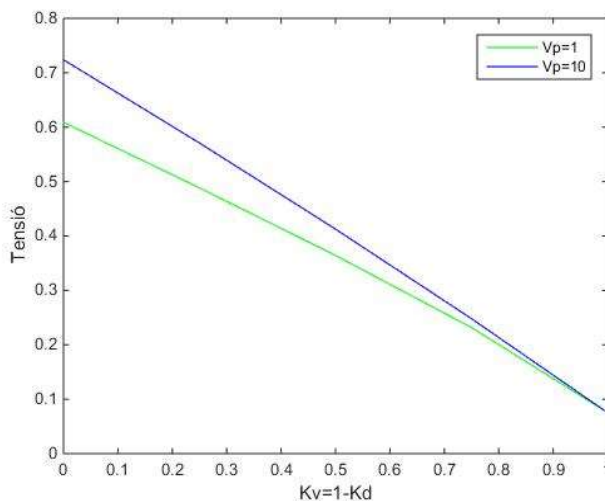
En aquesta ocasió es tindrà en compte el factor W_A juntament amb els potencials de Delaunay i Voronoi. En el codi això s'aplicarà donant una valor major a 0 a Set.Vp. De manera que l'expressió quedarà d'aquesta manera

$$W_T = W_D + W_V + W_A$$

$$g^i = g_D^i + g_V^i + g_A$$

El procediment per tal d'aconseguir els valors de la reacció total quan la deformació és màxima serà el mateix. Es tornarà a calcular 5 punts diferents de de Mat.D.kappa i Mat.V.kappa.

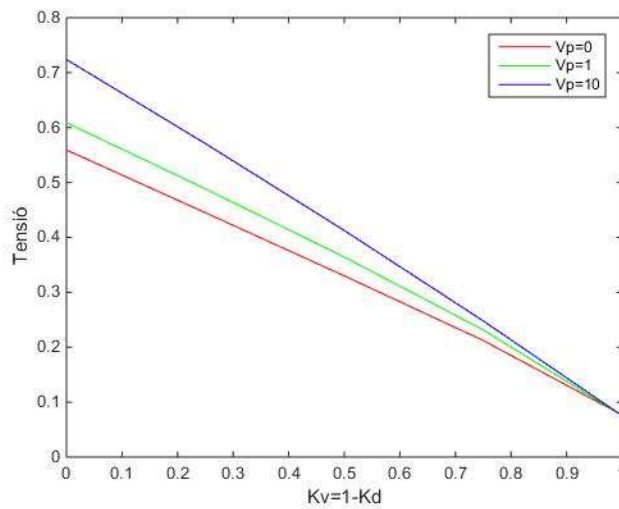
Tenint en compte això s'obté:



Il·lustració 17. Tensió màxima segons Kv i Kd.

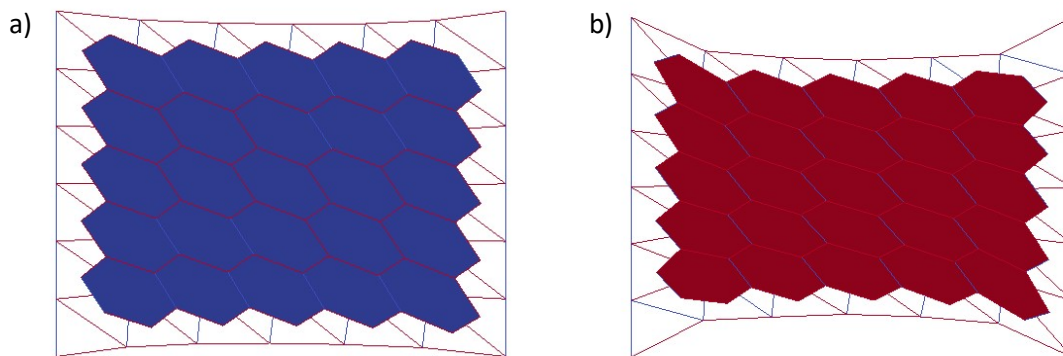
Com es pot observar aquest cop, la tensió té un valor més gran a mesura que augmenta el valor de Set.Vp ja que estem sumant aquest nou terme W_A .

Finalment una comparativa dels casos que s'han estudiat fins ara:



Il·lustració 18. Comparació entre casos amb restricció de volum i sense restricció en el volum

En la xarxa deformada, es pot observar l'afectació de la restricció segons els valors de V_p .



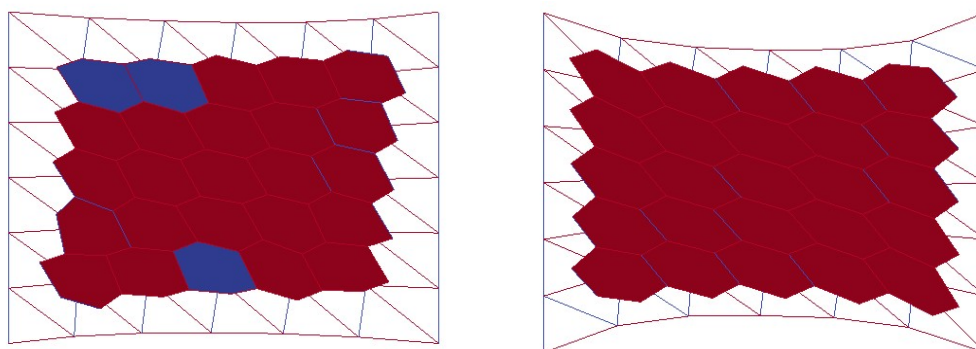
Il·lustració 19:(a) Xarxa 6x6 sense restricció de volum. (b) Xarxa 6x6 amb restricció de volum.

En alguns casos la deformació irregular i amb aspecte de Zig-Zag provocada per la restricció de l'àrea pot no interessar en el model. En aquests casos, s'haurà de tenir en compte el valor que es dona a Set.Vp o s'haurà d'imposar ξ -Relaxation en el model per relaxar aquest efecte.

4.1.3. Cas aplicant ξ -Relaxation

Per a estudiar quin efecte té W_ξ en el model, s'utilitzaran diferents models de k_D i k_V com en els altres casos. S'imposarà el valor de Set.Xirel com a "true", això forçarà ξ -Relaxation quan no es provoca una ablació. Llavors es donaran diferents valors a Set.lambda que és el factor que permet relaxar la restricció dels centres existent:

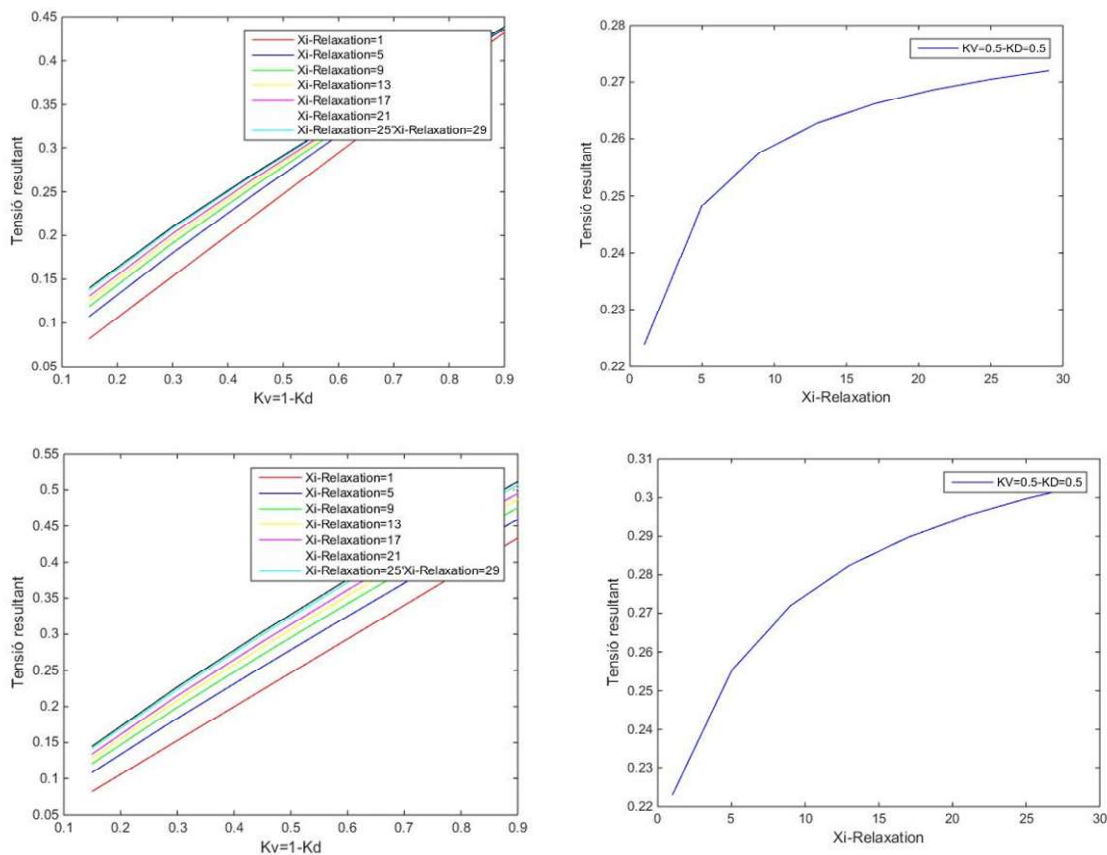
$$y^I = \sum_{i \in T_I} p_i(\varepsilon_I) x^i$$



Il·lustració 20. A la esquerra, xarxa deformada quan Set.Lambda gairebé és 0, Set.Vp=5 amb Kd=Kv=0.5 . A la dreta, xarxa deformada quan Set.Lambda=60, Set.Vp=5 amb Kd=Kv=0.5.

Com es pot veure en la il·lustració anterior, només variant el factor que relaxa la restricció de centres, s'obtenen unes xarxes amb una topologia molt diferent. A la imatge de l'esquerra es veu com les dues branques de Voronoi i Delaunay treballen de forma gairebé independent ja que s'ha relaxat la restricció que les manté relacionades. Fins i tot s'observa una deformació molt irregular en el quadrant de baix a l'esquerra que ens pot portar a resultats estranys. Relaxar excessivament la restricció o donar molt poc pes a la branca de Delaunay ($k_D = 0$) pot portar a que el model computacional no convergeixi correctament.

A la imatge de la dreta veiem que la relaxació és menor i per tant es conserva millor la geometria pròpia d'un model Híbrid però evitant, en més o menys mesura segons Set.Lambda, les estructures en forma de Zig-Zag.



Il·lustració 21. A dalt a l'esquerra, tensió en funció de K_d i K_v quan $\text{Set.Vp}=0$. A dalt a dreta, tensió en funció de Set.Lambda quan $\text{Set.Vp}=0$. A baix a l'esquerra, tensió en funció de K_d i K_v quan $\text{Set.Vp}=5$. A baix a dreta, tensió en funció de Set.Lambda quan $\text{Set.Vp}=5$.

Com s'ha vist en apartats anteriors, el valor de la tensió augmenta quan apliquem la restricció de l'àrea. En aquest cas, és interessant centrar-se en dos fets. Primerament, la tendència cap a un mateix punt quan $K_d=1$ o $\text{Set.Vp}=0$, ja que si només es treballa amb la branca de Delaunay, la relaxació de la restricció no afecta al model.

En la imatge de baix a l'esquerra, s'observa que les gràfiques tenen una tendència semblant a la del cas anterior. Tot i així, no es pot arribar al punt $K_v=1$ ja que quan no tenim influència de la branca de Delaunay el model no convergeix correctament.

5. Aproximació del model de vèrtex a un model continu definit per E i ν

Els models de vèrtexs són molt útils per tal de preveure la deformació de les cèl·lules en els teixits. En canvi en situacions on es treballa amb teixits a gran escala la fluïdesa i la deformació es pot descriure de forma acurada amb termes com la velocitat o la deformació cel·lular. Aquestes aproximacions tenen l'avantatge de ser genèriques, ja que s'hi pot arribar des de diferents models de vèrtexs.

Alguns exemples d'això són els següents:

A grans escales, els coeficients elàstics poden ser relacionats amb la resistència del teixit a deformar-se. El mòdul de cisallament d'un epiteli caracteritza la resposta d'un teixit a l'àrea conservada quan s'aplica una deformació per cisalla. El mòdul de compressibilitat descriu la resposta a una expansió isotròpica de l'àrea del teixit.

En una escala temporal major, els reajustaments cel·lulars i les extrusions cel·lulars poden conduir a relaxació de les tensions elàstiques planes i fluïdesa del teixit. En aquest cas la resistència del teixit a fluir ve donada per la viscositat.

Quan es permet deformar l'epiteli en 3D els models continus representen el teixit com una làmina corbada i uns paràmetres addicionals en forma de gra que descriuen la resposta del teixit a deformacions fora del pla. La resistència a flexió, descrita pel mòdul κ , a més el teixit pot tenir també curvatura espontània C_0 .

Les representacions dels models de vèrtexs es poden fer servir per derivar les propietats de l'estructura granulada que forma l'epiteli com una funció de la forma i paràmetres mecànics de les cèl·lules, assumint això el teixit quedarà com un entramat regular.

Els mòduls de cisalla i compressibilitat d'un model apical 2D poden ser relacionats a les tensions apicals lineals i l'elasticitat de l'àrea de les cèl·lules. El mòdul de flexió es troba afegint un paràmetre que penalitza la diferència entre l'orientació de l'àrea de les cèl·lules adjacents.

En aquest treball s'ha relacionats els termes k_D i k_v que són uns paràmetres que té el model de vèrtexs estudiat amb el mòdul de Young E i el coeficient de Poisson. Coneixent la posició de cada un dels vèrtex, i la tensió per unitat de superfície (g_{out}) el mòdul de Young es trobarà fent el càlcul següent:

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} = \frac{g_{out}}{\epsilon_{xx}}$$

$$\nu = \frac{-\varepsilon_{yy}}{g_{out}} * E = \frac{-\varepsilon_{yy}}{\varepsilon_{xx}}$$

Per tal de fer una aproximació més correcta entre el nostre model de vèrtexs i el model continu s'haurà de fer el càlcul de E i ν per al màxim número de valors de k_D i k_V possibles. Els valors de k_D i k_V aniran de 0 a 2 en ambdós paràmetres. A més el càlcul es realitzarà amb una xarxa 6x6 per tal d'obtenir uns resultats més coherents ja que els models continus s'aproximen millor amb xarxes més grans. Aquests valors, tot i no ser els ideals per a un model continu, ja que serien necessàries xarxes més grans i un ventall més ampli de valors de k_D i k_V , permetent obtenir uns resultats coherents amb les limitacions de Hardware existents.

Per fer els càlculs en cada un dels casos de forma més àgil, i facilitar després l'emmagatzemat dels resultats, s'ha creat un programa de Matlab que realitzarà les iteracions corresponents segons els valors de k_D i k_V . En cada una de les iteracions cridarà a la funció Main . Aquesta funció és el resultat d'haver modificat el programa principal de manera que donant uns valors de MatDkappa, MatVkappa, SetXirel, Setlambda, SetNetwork ,SetVp i SetCVert, retorna g_{out} , la matriu X que conté els desplaçaments i una dada que controla els "Warnings" per emmagatzemar-los posteriorment. Llavors aquests resultats s'utilitzen per fer els càlculs de E i μ prèviament indicats. Tot seguit, el programa representarà gràficament el mòdul de Young i μ respecte els valors de k_D i k_V .

Per altra banda, s'intentarà aproximar una funció de E i ν segons els valors de k_D i k_V . Per fer aquest càlcul s'ha assumit que la tensió resultant depèn linealment o gairebé de forma lineal de k_D i k_V . Ja que com es pot observar en apartats anteriors, la tensió estudiada només respecte k_D o k_V és una recta. Tot i això, se'n parlarà més endavant. Per tant l'aproximació serà una equació del pla generalitzada:

$$Ax + By + Cz + D = 0 \rightarrow E = \frac{A*k_d + B*k_v + D}{C}$$

On k_V , k_D i E són representades per x , y i z respectivament. El procediment teòric que calcularà el programa es descriurà a continuació:

$$A(x_0, y_0, z_0) \quad \overrightarrow{AB} = (x_1 - x_0, y_1 - y_0, z_1 - z_0) = (u_1, u_2, u_3)$$

$$B(x_1, y_1, z_1) \quad \overrightarrow{AC} = (x_2 - x_0, y_2 - y_0, z_2 - z_0) = (v_1, v_2, v_3)$$

$$C(x_2, y_2, z_2)$$

Primer de tot s'agafaran tres punts del pla coneguts i tot seguit es calcula dos vectors per poder trobar les equacions paramètriques:

$$\begin{cases} x = x_0 + u_1 * \lambda + v_1 * \mu \\ y = y_0 + u_2 * \lambda + v_2 * \mu \\ z = z_0 + u_3 * \lambda + v_3 * \mu \end{cases}$$

Finalment es resol el determinant utilitzant la regla de Sarrus i s'aïlla la component z, que representa a E

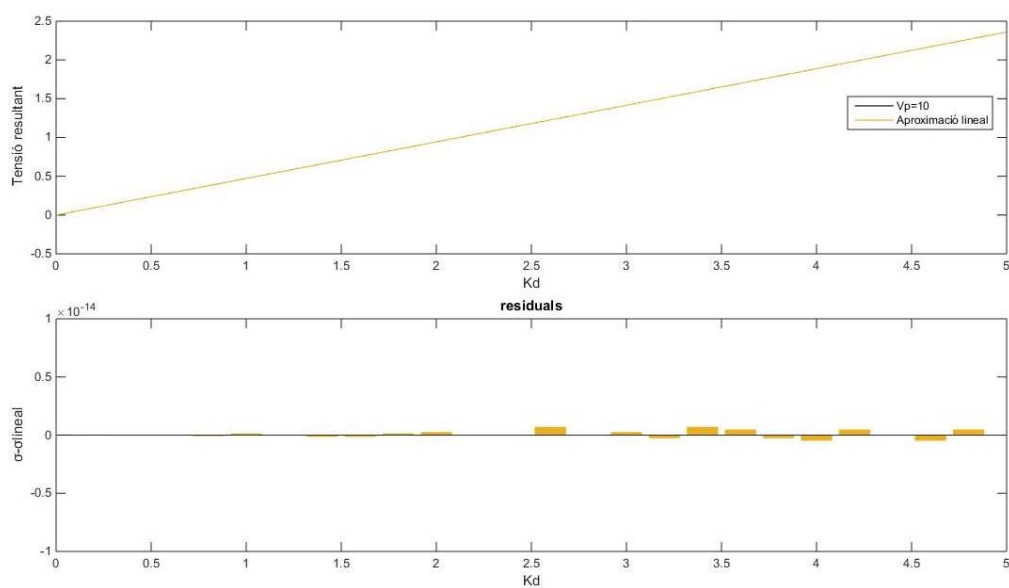
$$\begin{vmatrix} x - x_0 & u_1 & v_1 \\ y - y_0 & u_2 & v_2 \\ z - z_0 & u_3 & v_3 \end{vmatrix} = 0$$

5.1. Discussió linealitat de K_d i K_v

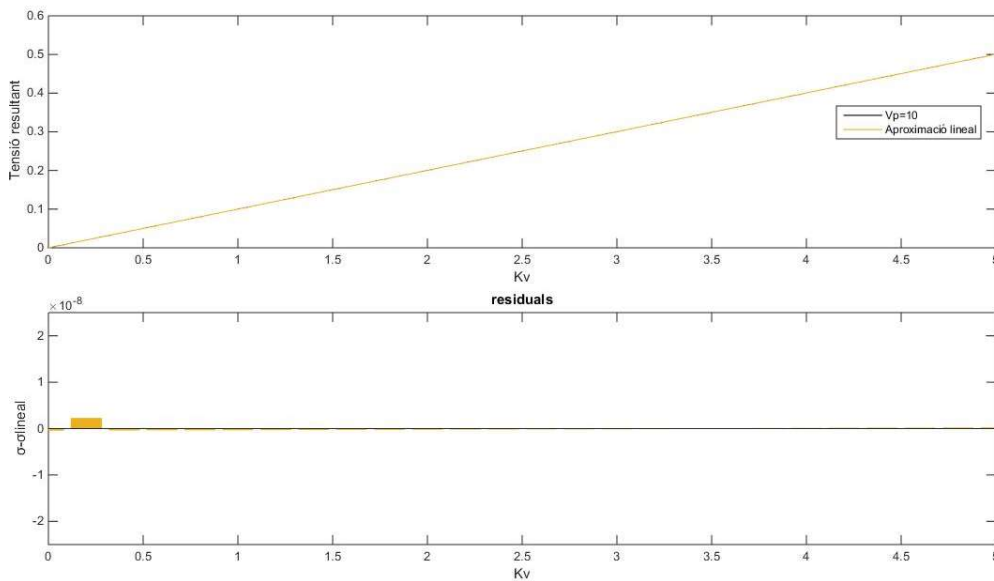
En aquest apartat s'analitzarà la linealitat de la tensió de cada una de les branques per separat a mesura que variem K_d o K_v i el valor de Set.Vp .

5.1.1. Cas sense aplicar restricció del volum

A cadascuna de les branques, es calcula la tensió màxima a mesura que incrementa K_d o K_v , tot seguit s'aproxima linealment la funció i es mesura la dispersió entre les dues funcions. Com es podrà observar a continuació, en les dues branques, quan no s'aplica la restricció de volum, es pot considerar una tendència lineal d'una manera bastant solida.



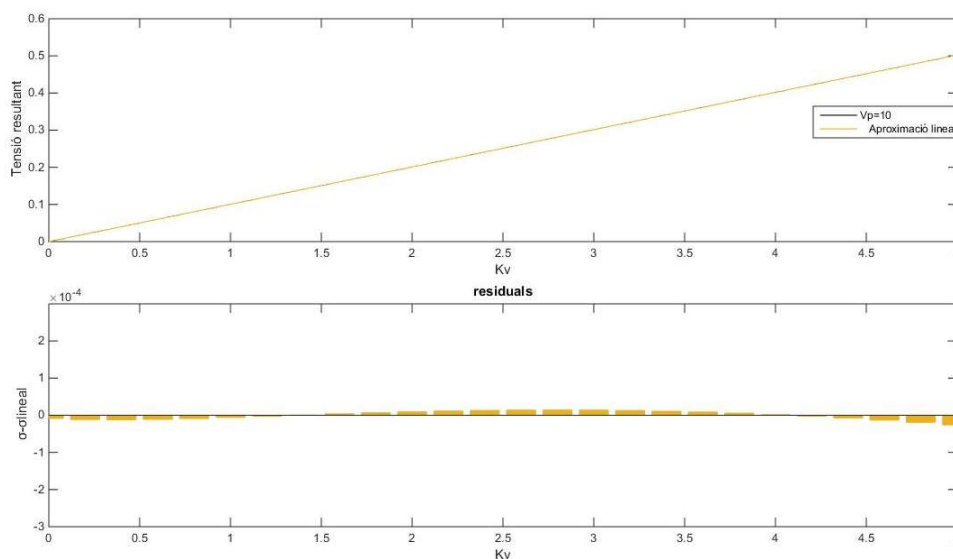
Il·lustració 22.A dalt, Tensió en funció de K_d quan $\text{Set.Vp}=0$. A baix, mesura de la desviació d'una aproximació lineal del gràfic inicial.



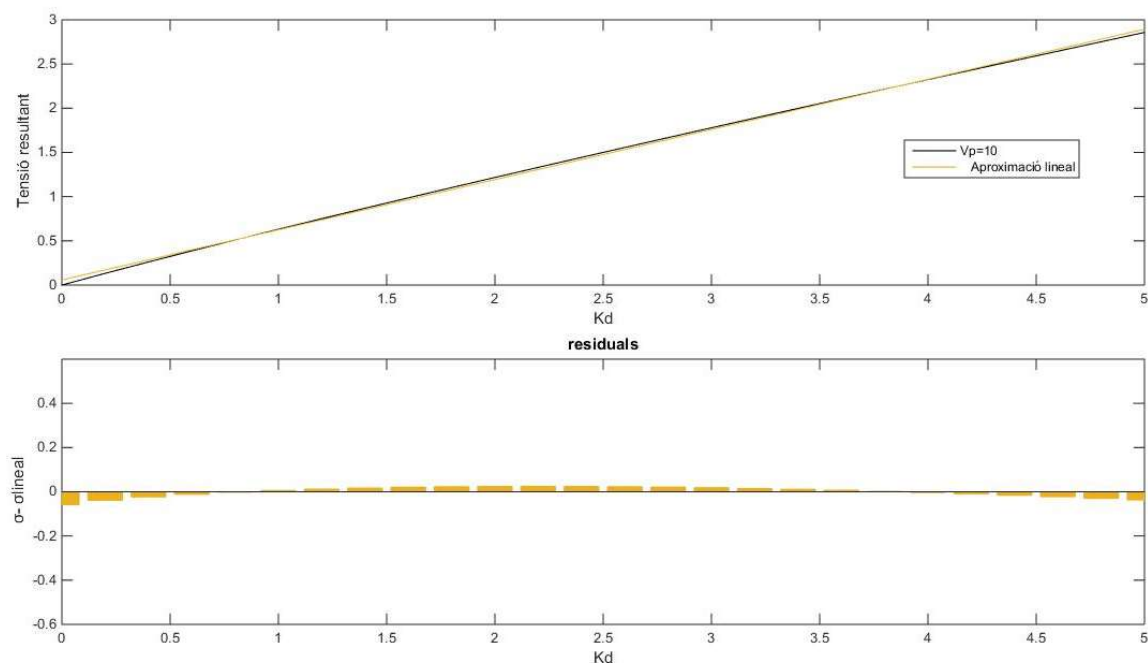
Il·lustració 23. A dalt, Tensió en funció de Kv quan $V_p=0$. A baix, mesura de la desviació d'una aproximació lineal del gràfic inicial.

5.1.2. Cas aplicant restricció de volum.

Com en el cas anterior, el procediment és el mateix. Per cada una de les branques, es calcula la tensió màxima a mesura que incrementa K_d o K_v , tot seguit s'aproxima linealment la funció i es mesura la dispersió entre les dues funcions. Tot i així, s'observa que la linealitat en aquest cas és menor, especialment en la branca de Delaunay on el canvi és més dràstic. Tot i que només es presenten les gràfiques amb dos valors de Set.Vp per evitar allargar de forma innecessària la discussió, s'han calculat més valors de Set.Vp i s'ha comprovat que la linealitat decreix a mesura que augmenta Set.Vp



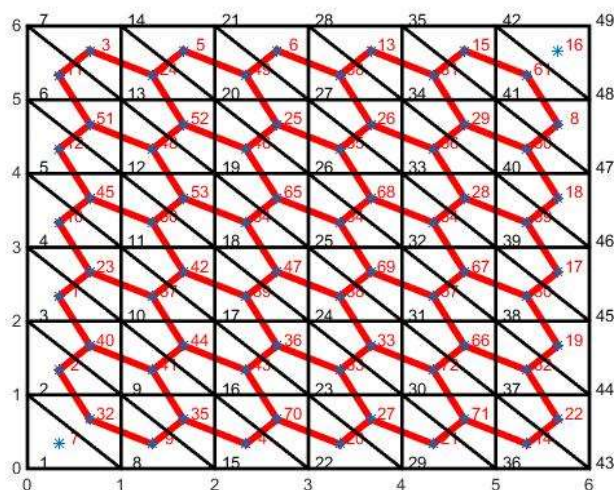
Il·lustració 24. A dalt, Tensió en funció de Kv quan $V_p=10$. A baix, mesura de la desviació d'una aproximació lineal del gràfic inicial.



Il·lustració 25. A dalt, Tensió en funció de Kd quan $V_p=10$. A baix, mesura de la desviació d'una aproximació lineal del gràfic inicial.

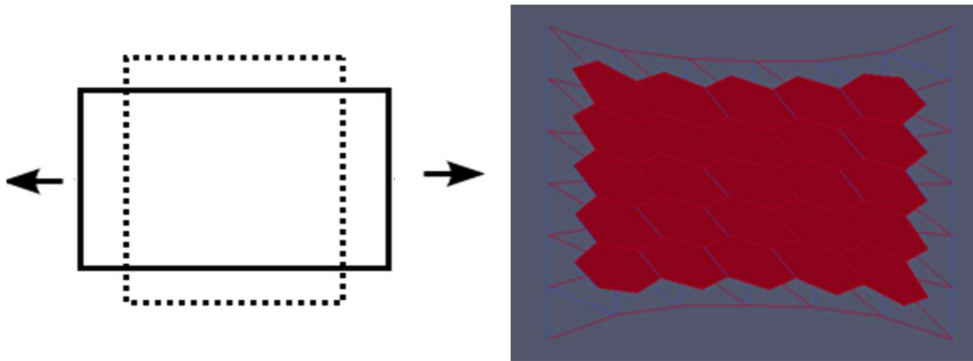
5.2. Restriccions i geometria de la Xarxa

La xarxa a estudiar com s'ha mencionat, és una xarxa 6x6 amb la forma següent:



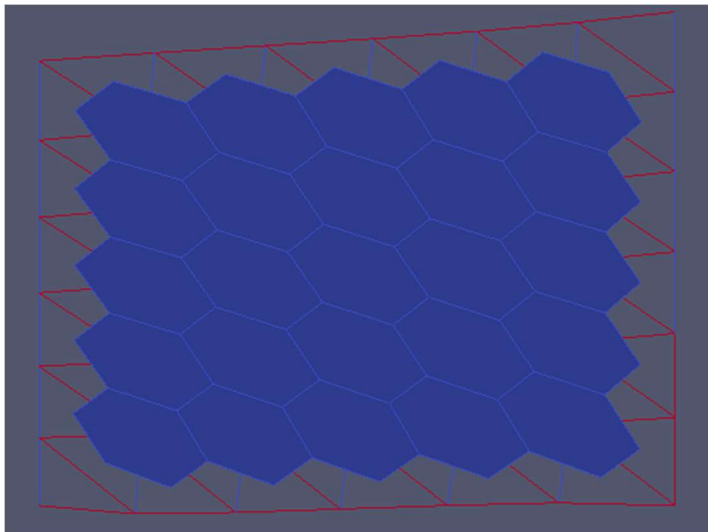
Il·lustració 26. Xarxa inicial 6x6 del model computacional

Com es vol arribar a calcular el coeficient de Poisson s'haurà de relaxar la restricció en la deformació vertical, aconseguint d'aquesta manera una deformació com la que apareix a la figura 26 esquerra evitant així la deformació de 26 dreta.



Il·lustració 27. A la esquerra: figura on no apareix una restricció en la deformació vertical. A la dreta: Estructura amb deformació vertical restringida en els laterals

Això s'aconsegueix definint el valor de Set.CVert com a fals evitant la restricció en direcció y. D'aquesta manera la xarxa deformada tindrà un aspecte similar al següent:



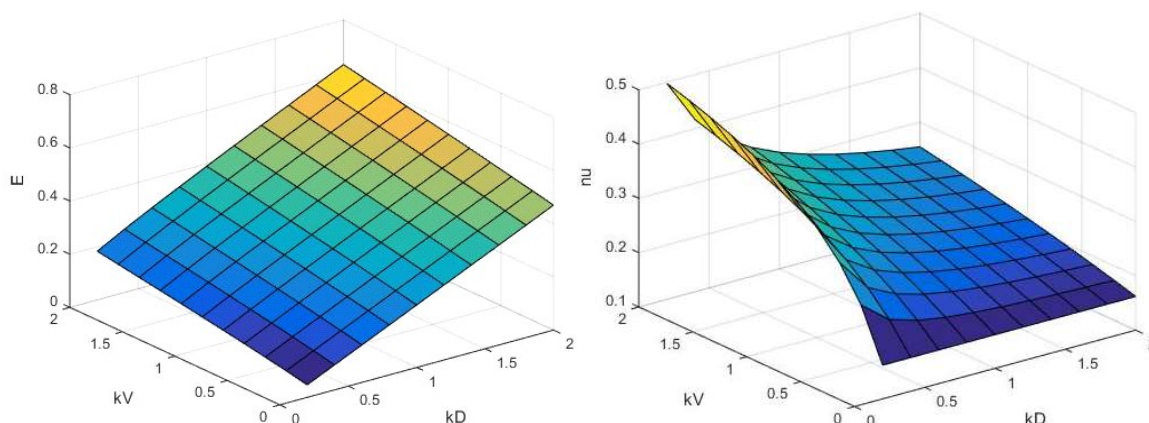
Il·lustració 28. Xarxa deformada sense restricció en la deformació en sentit vertical

Com es pot observar, la deformació en l'eix x és bastant similar entre vèrtexs i vèrtexs, en canvi en l'eix y la deformació és diferent en cada un d'ells, per poder simplificar els càlculs s'ha fet una mitjana en la deformació de l'eix y i s'ha treballat amb aquest valor.

5.3. Anàlisi dels resultat

A continuació es presentaran els resultats gràfics obtinguts en 3 casos diferents. Els dos primers on es variarà el valor de Set.Vp per tal de veure quin efecte té la restricció del volum amb una xarxa 6x6, que tot i no ser una xarxa molt gran, ja permet fer una aproximació a un model continu de forma menys ràpida i bastant fiable. Per tal de mostrar el valor del mòdul de Young, s'han descartat els valors de E i ν quan $k_D=0$, ja que la gràfica perdia linealitat i el model no convergia correctament.

5.3.1. Xarxa 6x6 sense restricció de volum



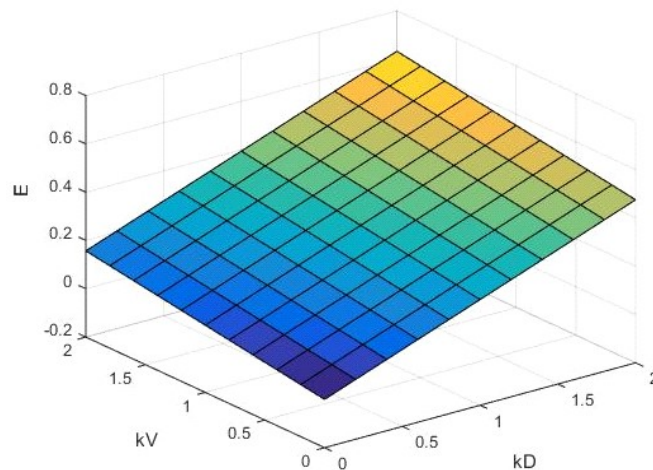
Il·lustració 29. A la esquerra, mòdul de Young en funció de k_D i k_V . A la dreta, coeficient de Poisson en funció de k_D i k_V .

Analitzant el coeficient de Poisson, s'observa que la variació en k_V té un major efecte en la variació del coeficient, en canvi, es pot veure que quan k_D varia individualment, la variació del coeficient és menor sobretot quan k_V té un valor petit.

Com es pot observar, el mòdul de Young té un comportament gairebé lineal quan no s'aplica restricció del volum en el model. Tenint en compte això, la funció que descriu el mòdul de Young segons k_D i k_V queda com:

$$E = 0.078449 * k_V + 0.237633 * k_D - 1.38777e - 17$$

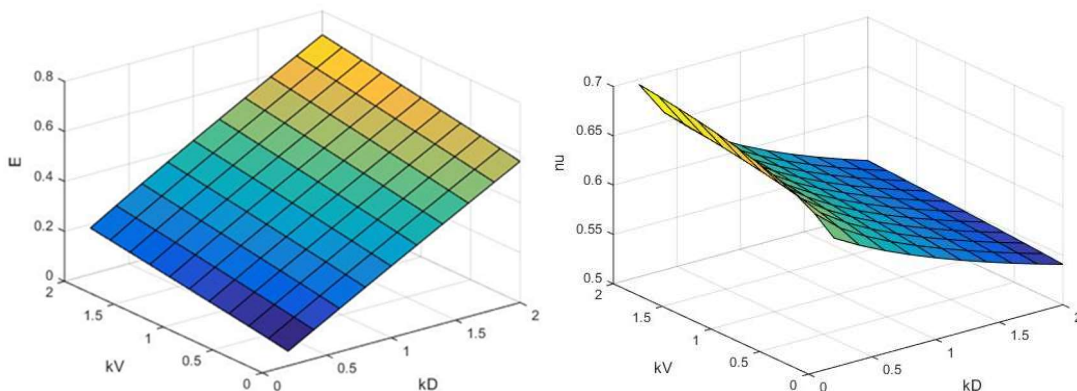
Si es representa gràficament aquesta funció, es pot veure que el resultat és molt semblant als valors calculats amb el model computacional.



Il·lustració 30. Mòdul de Young obtingut mitjançant l'aproximació amb l'equació d'un pla.

5.3.2. Xarxa 6x6 amb restricció de volum

En aquest cas, s'analitzen els mateixos resultats quan s'aplica la restricció de volum amb valor $\text{Set.Vp}=10$:



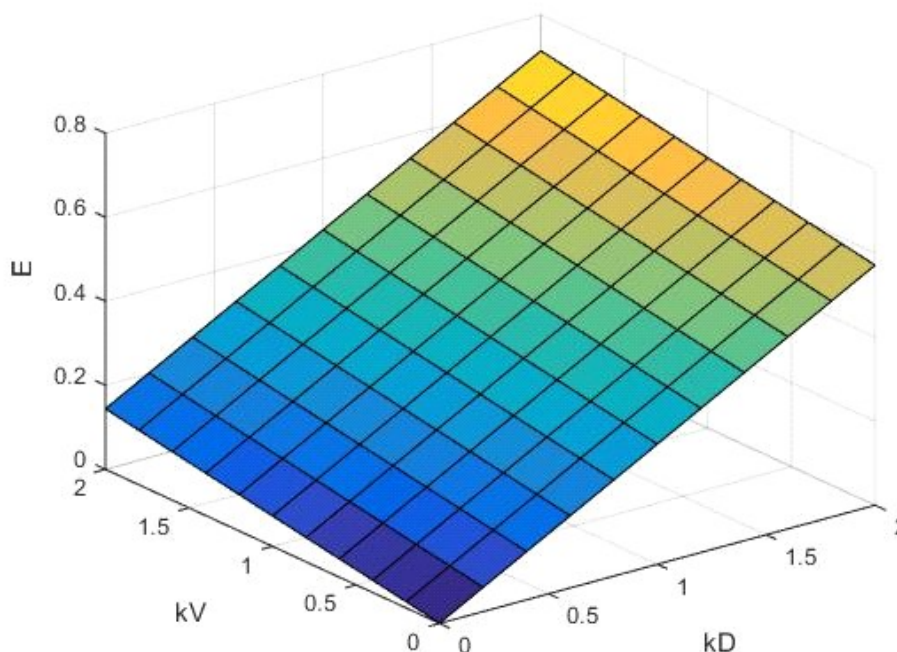
Il·lustració 31. A la esquerra, mòdul de Young en funció de k_D i k_V . A la dreta, coeficient de Poisson en funció de k_D i k_V .

Respecte al coeficient de Poisson, es pot veure com en aquest cas el coeficient té un comportament molt més uniforme a mesura que s'augmenta k_V . Tot i així, s'ha de destacar el valor màxim, que en aquest cas augmenta significativament respecte el cas sense restricció de volum.

Per altra banda, el mòdul de Young té una tendència molt semblant al cas sense restricció de volum, tot i així, la pendent és més elevada, igual que passava amb la tensió quan s'estudiava l'efecte de la restricció de volum. La funció que descriu el mòdul de Young segons k_D i k_V queda com:

$$E = 0.07174 * k_V + 0.28524 * k_D + 6.524e - 04$$

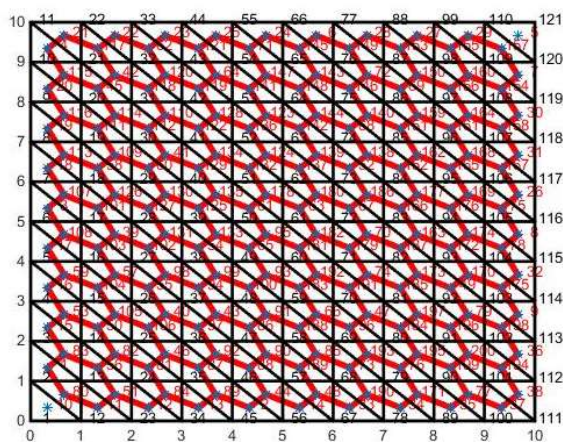
Quant a la representació gràfica, es pot observar que s'ajusta bastant al gràfic obtingut en la simulació, tot i així es pot veure que E es desvia lleugerament amb la influència de k_V .



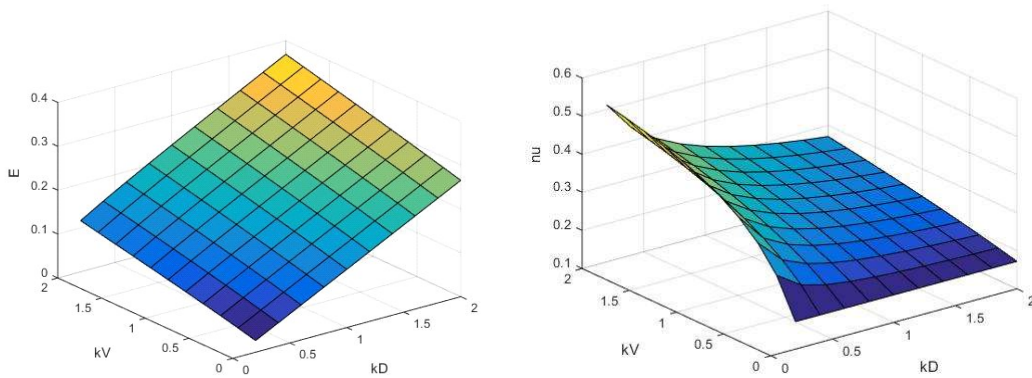
Il·lustració 32. Aproximació del mòdul de Young amb l'equació general d'un pla

5.3.3. Xarxa 10x10 sense restricció de volum

Finalment, s'aproxima el model computacional d'una xarxa 10x10 a un model continu. La simulació es basarà en una xarxa com aquesta:



Il·lustració 33. Xarxa 10x10



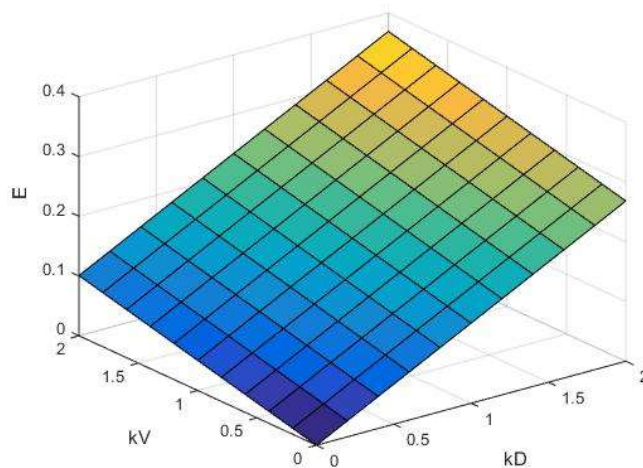
Il·lustració 34. A la esquerra, mòdul de Young en funció de k_D i k_V . A la dreta, coeficient de Poisson en funció de k_D i k_V

Com es pot observar, el valor del coeficient de Poisson té una tendència molt similar al cas de 6x6 sense restricció de volum. Encara que la variació d'aquest quan k_D té un valor petit és menys sobtada.

Pel que fa al mòdul de Young, la tendència és gairebé igual que el cas amb la xarxa 6x6, tot i així s'observa a simple vista que els valors del mòdul de Young obtinguts són menors. La funció que descriu el mòdul de Young en funció de k_D i k_V en aquest cas queda com:

$$E = 0.0504167 * k_V + 0.1341326 * k_D + 6.938894e - 18$$

Veiem que, com a la resta de casos, l'aproximació és gairebé idèntica a simple vista:

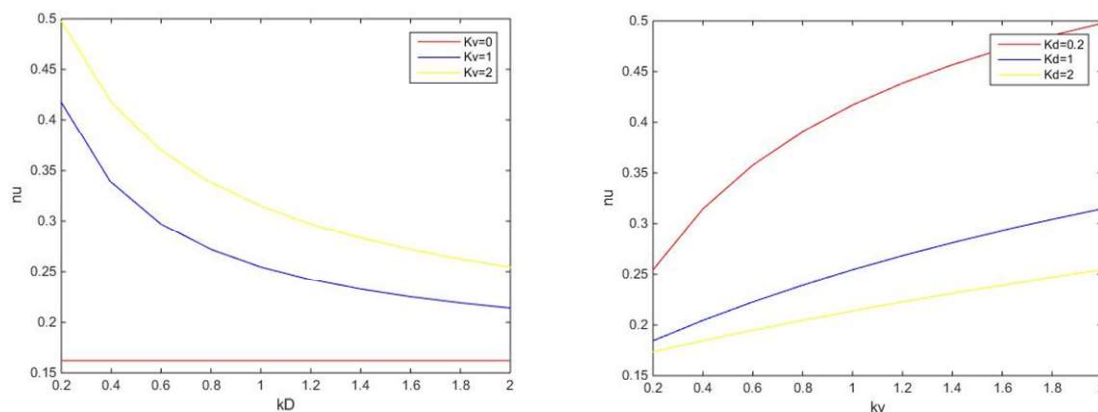


Il·lustració 35: Aproximació del mòdul de Young amb l'equació general d'un pla

5.4. Anàlisi del coeficient de Poisson

En aquest apartat es discutirà de forma més ampla els resultats obtinguts del coeficient de Poisson.

Com ja s'ha mencionat, el coeficient de Poisson té un comportament molt més uniforme a mesura que s'augmenta K_v quan la restricció del volum és més gran. A més, destacar que el valor màxim del coeficient és major quan s'utilitzen valors grans de Set.Vp. Per observar millor aquests efectes es representaran certes seccions del pla 3D en gràfiques 2D



Il·lustració 36: nu representat en 2D per una xarxa 6x6

A l'imatge de l'esquerra s'observa que el coeficient té el seu valor màxim quan k_D té un valor petit i k_v té un valor major. Com s'ha vist en apartats anteriors, la diferència serà menys dràstica si es treballa amb valors de Set.Vp grans. Observant la imatge de la dreta, concretament en la tendència on k_D val 0.2 també es veu clarament l'efecte comentat.

Per altra banda, en valors de k_D grans i k_v petits el valor de Poisson s'estabilitza. Tot i que es pot preveure de forma aproximada el comportament del coeficient, és difícil aproximar-lo amb una funció que depengui de k_D i k_v , principalment perquè el comportament varia dràsticament amb la restricció de volum.

Conclusions

En aquest treball final de grau s'ha presentat i analitzat un model computacional basat en vèrtexs/centres. S'ha estudiat l'afectació de diferents factors (la restricció del Volum, ξ -relaxació i la rigidesa de les branques de Voronoi i Delaunay) en la deformació i geometria de la xarxa i la tensió resultant. Això s'ha fet numèricament amb els valors obtinguts a les simulacions i visualment gràcies als arxius (VTK) que retorna el model de Matlab.

Aquests primers estudis, han permès posteriorment mesurar el mòdul de Young i el coeficient de Poisson. Això ha estat el primer pas per tal de poder descriure el model computacional amb dos paràmetres que estudien els materials com un continu. La simplificació d'una xarxa formada per diversos elements és necessària quan es treballa amb xarxes molt grans on el més important no és la reacció microscòpica. Per això s'ha aproximat el mòdul de Young com un pla lineal, i d'aquesta aproximació s'ha de destacar tres coses en concret: el mòdul de Young és més lineal sinó s'aplica la restricció del volum, K_D sempre té un pendent major que K_V i que una xarxa de major mida comporta un mòdul de Young més petit.

Pel que fa al coeficient de Poisson, la seva aproximació és una tasca que no s'ha pogut arribar a fer, i per tant, és una feina que queda pendent. Tot i així destacar: el seu valor màxim augmenta quan s'aplica la restricció de volum, l'augment de la restricció de Volum fa que el coeficient de Poisson tingui un comportament més lineal quan augmenta K_V .

Finalment, destacar la polivalència del codi utilitzat, ja que permet estudiar els teixits cel·lulars utilitzant diferents mètodes conjuntament o per separat, aplicant o no les restriccions comentades i finalment visualitzar tots aquest resultats. A més, el model té un abast més gran del mostrat aquí, com pot ser l'estudi del teixit quan es provoquen ablacions, els quals no eren objecte d'estudi del treball.

Pressupost i/o Anàlisi Econòmica

En aquest treball els costos venen definits per 2 factors, la llicència del Matlab i les hores de dedicació. De tal manera, els costos queden de la següent forma:

	Descripció	Unitats	Preu unitari	Total
1.1	Llicència de Matlab Standard- Llicència d'usuari final amb tots els permisos per a la instal·lació i administració del software.	1	2.000	2.000€
1.2	Hores de treball - El total d'hores emprades en: comprensió del codi, proves inicials del mateix, lectures de articles, creació de codi nou, realització del document...	190	9.00	1.710€
			TOTAL	3.710€

Bibliografia

1. Staple DB, Farhadifar R, Röper J-C, Aigouy B, Eaton S, Jülicher F. 2010 Mechanics and remodelling of cell packings in epithelia. *Eur. Phys. J. E Soft Matter* 33, 117–127. (doi:10.1140/epje/i2010-10677-0)
2. Bielmeier C, Alt S, Weichselberger V, La Fortezza M, Harz H, Jülicher F, Salbreux G, Classen A-K. 2016 Interface contractility between differently fated cells drives cell elimination and cyst formation. *Curr. Biol.* 26, 563–574. (doi:10.1016/j.cub.2015.12.063)
3. Weaire D, Rivier N. 1984 Soap, cells and statistics—random patterns in two dimensions. *Contemporary Phys.* 25, 59–99. (doi:10.1080/00107518408210979)
4. Graner F, Jiang Y, Janiaud E, Flament C. 2001 Equilibrium states and ground state of twodimensional fluid foams. *Phys. Rev. E* 63, 1–13.
5. Nagai T, Honda H. 2001 A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues. *Phil. Mag. Part B* 81, 699–719. (doi:10.1080/13642810108205772)
6. Farhadifar R, Röper J-C, Aigouy B, Eaton S, Jülicher F. 2007 The influence of cell mechanics, cell-cell interactions, and proliferation on epithelial packing. *Curr. Biol.* 17, 2095–104. (doi:10.1016/j.cub.2007.11.049)
7. Hufnagel L, Teleman AA, Rouault H, Cohen SM, Shraiman BI. 2007 On the mechanism of wing size determination in fly development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 3835–3840. (doi:10.1073/pnas.0607134104)
8. Nagai T, Honda H. 2009 Computer simulation of wound closure in epithelial tissues: cell-basallamina adhesion. *Phys. Rev. E* 80, 1–12. (doi:10.1103/PhysRevE.80.061903)
9. Landsberg KP, Farhadifar R, Ranft J, Umetsu D, Widmann TJ, Bittig T, Said A, Jülicher F, Dahmann C. 2009 Increased cell bond tension governs cell sorting at the *Drosophila* anteroposterior compartment boundary. *Curr. Biol.* 19, 1950–1955. (doi:10.1016/j.cub.2009.10.021)
10. Aigouy B, Farhadifar R, Staple DB, Sagner A, Röper J-C, Jülicher F, Eaton S. 2010 Cell flow orients the axis of planar polarity in the wing epithelium of *Drosophila*. *Cell* 142, 773–786. (doi:10.1016/j.cell.2010.07.042)

11. Wartlick O, Mumcu P, Kicheva A, Bittig T, Seum C, Juřlicher F, González-Gaitań M. 2011 Dynamics of Dpp signaling and proliferation control. *Science* 331, 1154–1159. (doi:10.1126/science.1200037)
12. Aegerter-Wilmsen T, Heimlicher MB, Smith AC, de Reuille PB, Smith RS, Aegerter CM, Basler K. 2012 Integrating force-sensing and signaling pathways in a model for the regulation of wing imaginal disc size. *Development* 139, 3221–3231. (doi:10.1242/dev.082800)
13. Salbreux G, Barthel LK, Raymond PA, Lubensky DK. 2012 Coupling mechanical deformations and lanar cell polarity to create regular patterns in the zebrafish retina. *PLoS Comput. Biol.* 8, e1002618. (doi:10.1371/journal.pcbi.1002618)
14. Aliee M, Rořper JC, Landsberg KP, Pentzold C, Widmann TJ, Juřlicher F, Dahmann C. 2012 Physical mechanisms shaping the *Drosophila* dorsiventral compartment boundary. *Curr. Biol.* 22, 967–976. (doi:10.1016/j.cub.2012.03.070)
15. Trichas G et al. 2012 Multi-cellular rosettes in the mouse visceral endoderm facilitate the ordered migration of anterior visceral endoderm cells. *PLoS Biol.* 10, e1001256. (doi:10.1371/journal.pbio.1001256)
16. Osterfield M, Du X, Schuřpbach T, Wieschaus E, Shvartsman SY. 2013 Three-dimensional epithelial morphogenesis in the developing *Drosophila* egg. *Dev. Cell* 24, 400–410. (doi:10.1016/j.devcel.2013.01.017)
17. Murisic N, Hakim V, Kevrekidis IG, Shvartsman SY, Audoly B. 2015 From discrete to continuum models of three-dimensional deformations in epithelial sheets. *Biophys. J.* 109, 154–163. (doi:10.1016/j.bpj.2015.05.019)
18. Monier B, Gettings M, Gay G, Mangeat T, Schott S, Guarner A, Suzanne M. 2015 Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding. *Nature* 518, 245–248. (doi:10.1038/nature14152)
19. Odell GM, Oster G, Alberch P, Burnside B. 1981 The mechanical basis of morphogenesis. I. Epithelial folding and invagination. *Dev. Biol.* 85, 446–462. (doi:10.1016/0012-1606(81)90276-1)
20. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, Sekiguchi K, Adachi T, Sasai Y. 2011 Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* 472, 51–56. (doi:10.1038/nature09941)
21. Hocřvar Brezavsřek A, Rauzi M, Leptin M, Zihel P. 2012 A model of epithelial invagination driven by collective mechanics of identical cells. *Biophys. J.* 103, 1069–1077. (doi:10.1016/j.bpj.2012.07.018)

22. Polyakov O, He B, Swan M, Shaevitz JW, Kaschube M, Wieschaus E. 2014 Passive mechanical forces control cell-shape change during *Drosophila* ventral furrow formation. *Biophys. J.* 107, 998–1010. (doi:10.1016/j.bpj.2014.07.013)
23. Rauzi M, Krzic U, Saunders TE, Krajnc M, Zihler P, Hufnagel L, Leptin M. 2015 Embryo-scale tissue mechanics during *Drosophila* gastrulation movements. *Nat. Commun.* 6, 8677. (doi:10.1038/ncomms9677)
24. S̃torgel N, Krajnc M, Mrak P, S̃trus J, Zihler P. 2016 Quantitative morphology of epithelial folds. *Biophys. J.* 110, 269–277. (doi:10.1016/j.bpj.2015.11.024)
25. Honda H, Tanemura M, Nagai T. 2004 A threedimensional vertex dynamics cell model of spacefilling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *J. Theor. Biol.* 226, 439–453. (doi:10.1016/j.jtbi.2003.10.001)
26. Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Adachi T, Sasai Y. 2015 Vertex dynamics simulations of viscosity dependent deformation during tissue morphogenesis. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 14, 413–425. (doi:10.1007/s10237-014-0613-5)
27. Misra M, Audoly B, Kevrekidis IG, Shvartsman SY. 2016 Shape transformations of epithelial shells. *Biophys. J.* 110, 1670–1678. (doi:10.1016/j.bpj.2016.03.009)
28. Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Sasai Y, Adachi T. 2013 Apical contractility in growing epithelium supports robust maintenance of smooth curvatures against cell-division-induced mechanical disturbance. *J. Biomech.* 46, 1705–1713. (doi:10.1016/j.jbiomech.2013.03.035)
29. Honda H, Nagai T, Tanemura M. 2008 Two different mechanisms of planar cell intercalation leading to tissue elongation. *Dev. Dyn.* 237, 1826–1836. (doi:10.1002/dvdy.21609)
30. Aegerter-Wilmsen T, Smith AC, Christen AJ, Aegerter CM, Hafen E, Basler K. 2010 Exploring the effects of mechanical feedback on epithelial topology. *Development* 137, 499–506. (doi:10.1242/dev.041731)
31. Park J-A et al. 2015 Unjamming and cell shape in the asthmatic airway epithelium. *Nat. Mat.* 14, 1040–1048. (doi:10.1038/nmat4357)
32. R. Sunyer, V. Conte, J. Escribano, A. Elosegui-Artola, A. Labernadie, L. Valon, D. Navajas, J.M. García-Aznar, J.J. Muñoz, P. Roca-Cusachs, and X. Trepac. Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission. *Science*, 353(6304):1157-1161, 2016.

33. A. Brugués, E. Anon, V. Conte, J.H. Veldhuis, M. Gupta, J. Collombelli, J.J. Muñoz, G.W. Brodland, B. Ladoux, and X. Trepát. Forces driving epithelial wound healing. *Nature Phys.*, 10:683-690, 2014.
34. M.E. Fernández-Sánchez, S. Barbier, J. Whitehead, G. Bealle, A. Michel, H. Latorre-Ossa, C. Rey, L. Fouassier, A. Claperon, L. Brulle, E. Girard, N. Servant, T. Rio-Frio, H. Marie, S. Lesieur, C. Housset, J. Gennisson, M. Tanter, C. Menager, S. Fre, S. Robine, and E. Farge. Mechanical induction of the tumorigenic β -catenin pathway by tumour growth pressure. *Nature*, 523(7558):92-95, Jul 2015. Letter.
35. Brugués A, Anon E, Conte V, Veldhuis J, Gupta M, Collombelli J, Muñoz JJ, Brodland G, Ladoux B, Trepát X (2014) Forces driving epithelial wound healing. *Nat Phys* 10:683–690
36. Trepát X, Wasserman M, Angelini T, Millet E, Weitz D, Butler J, Fredberg J (2009) Physical forces during collective cell migration. *Nat Phys* 5(3):426–430
37. Conte V, Ulrich F, Baum B, Muñoz JJ, Veldhuis J, Brodland W, Miodownik M (2012) A biomechanical analysis of ventral furrow formation in the *Drosophila melanogaster* embryo. *PLOS ONE* 7(4):1–17
38. Farge E (2003) Mechanical Induction of twist in the *Drosophila* foregut/stomodaeal primordium. *Curr Biol* 13:1365–1377
39. Rauzi M, Lenne PF, Lecuit T (2010) Planar polarized actomyosin contractile flows control epithelial junction remodelling. *Nature* 468:1110–1114
40. Salbreux G, Barthel LK, Raymond PA, Lubensky DK (1992) Coupling mechanical deformations and planar cell polarity to create regular patterns in the zebrafish retina. *PLOS Comput Biol* 33:469–502
41. Drasdo D, Holme S (2005) A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids. *Phys Biol* 2:133–147
42. Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Sasai Y, Adachi T (2013) Modeling cell proliferation for simulating three-dimensional tissue morphogenesis based on a reversible network reconnection framework. *Biomech Model Mechanobiol* 12:987–996
43. Osterfield M, Du XX, Schüpbach T, Wieschaus E, Shvartsman SY (2013) Three-dimensional epithelial morphogenesis in the developing *Drosophila* Egg. *Cell* 24(1):400–410

44. Muñoz JJ, Barrett K, Miodownik M (2007) A deformation gradient decomposition method for the analysis of the mechanics of morphogenesis. *J Biomech* (40):1372–1380
45. Pathmanathan P, Cooper J, Fletcher A, Mirams G, Murray P, Osborne J, Pitt-Francis J, Walter A, Chapman SJ (2009) A computational study of discrete mechanical tissue models. *Phys Biol* 6:036,001
46. RamasubramanianA, TaberLA(2008) Computationalmodeling of morphogenesis regulated by mechanical feedback. *Biomech Model Mechanobiol* 7:77–91
47. Honda H, Tanemura M, Nagai T (2004) A three- dimensional vèrtex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *J Theor Biol* 226:439–453
48. Mirams G, Arthurs CJ, Bernabeu MO, Bordas R, Cooper J, Corrias A, Davit Y, Dunn SJ, Fletcher AG, Harvey DG, Marsh ME, Osborne JM, Pathmanathan P, Pitt-Francis J, Southern J, Zemzemi N, Gavaghan DJ (2013) Chaste: an open source c++ library for computational physiology and biology. *PLOS Comput Biol* 9(3):e1002,970
49. Nagai T, Honda H (2001) A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues. *Philos Mag Part B* 81:699–719
50. Spahn P, Reuter R (2013) A vertex model of Drosophila ventral furrow formation. *PLOS ONE* 8(9):e75,051
51. Muñoz JJ, Conte V, Asadipour N, Miodownik M (2013) A truss element for modelling reversible softening in living tissues. *Mech Res Commun* 49:44–49
52. Salbreux G, Barthel LK, Raymond PA, Lubensky DK (1992) Coupling mechanical deformations and planar cell polarity to create regular patterns in the zebrafish retina. *PLOS Comput Biol* 33:469–502
53. Milde F, Haberkern GTH, Koumoutsakos P (2014) SEM++: a particle model of cellular growth, signaling and migration. *Comput Part Mech* 1:211–227
54. Escribano J, Sánchez MT, García-Aznar JM (2014) A discrete approach for modeling cell-matrix adhesions. *Comput Part Mech* 1:117–130
55. Graner F, Glazier JA (1992) Simulation of biological cell sortening using a two-dimensional extended potts model. *Phys Rev Lett.* 69(13):2013–2016
56. Merks RMH, Glazier JA (2005) A cell-centered approach to developmental biology. *Phys A* 352(6):113–130

57. Drasdo D and Loeffler M 2001 Individual-based models to growth and folding in one-layered tissues: intestinal crypts and early development *Nonlinear Anal.* 47 245–56
58. Drasdo D 2000 Buckling instabilities in one-layered growing tissues *Phys. Rev. Lett.* 84 4244–7
59. Drasdo D and Forgacs G 2001 Modeling the interplay of generic and genetic mechanisms in cleavage, blastulation and gastrulation *Dev. Dyn.* 219 182–91
60. Drasdo D and Holme S 2005 A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids *Phys. Biol.* 2 133–47
61. Galle J 2005 Modeling the effect of deregulated proliferation and apoptosis on the growth dynamics of epithelial cell populations in vitro *Biophys. J.* 88 62–75
62. Sandersius S and Newman T 2008 Modeling cell rheology with the subcellular element model *Phys. Biol.* 5 015002
63. Pallson E 2001 A three-dimensional model of cell movement in multicellular systems *Future Generation Comput. Syst.* 17 835–52
64. Delaunay B 1934 Sur la sphere vide *Izvestia Akademii Nauk SSSR, Otdelenie Matematicheskikh i Estestvennykh Nauk* 7 793–800
65. Meineke F, Potten C and Loeffler M 2001 Cell migration and organization in the intestinal crypt using a lattice-free model *Cell Prolif.* 34 253–66
66. Morel D, Mercelpoil R and Brugal G 2001 A proliferation control network model: the simulation of two-dimensional epithelial homeostasis *Acta Biotheoretica* 49 219–34
67. Alt S, Ganguly P, Salbreux G. 2017 Vertex models: from cell mechanics to tissue morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 2015052
68. Manfred Hahn, Thomas Wallmersperger, Bernd-H. Kroplin. 2010 Discrete element representation of continua: Proof of concept and determination of the material parameters. 50 391–402
69. M. Ostoj-Starzewski, P.Y. Sheng, K. Alzebdeh, Spring network models in elasticity and fracture of composites and polycrystals, *Computational Materials Science* 7 (1996) 82–93.
70. N. Bicanic , *Discrete Element Methods, Encyclopedia of Computational Mechanics*, vol. 1: Fundamentals, Wiley VCH Verlag GmbH, 2004. pp. 311–338.
71. P Pathmanathan, J Cooper, A Fletcher, G Mirams, P Murray, J Osborne, J Pitt-Francis, A Walter and S J Chapman. 2009 A computational study of discrete mechanical tissue models. (2009) 6 036001
72. P. Mosaffa, A. Rodríguez-Ferran, J.J. Muñoz. 2017 Hybrid cell-centred/vertex model for multicellular systems with equilibrium preserving remodelling. [Pendent publicació]

Annex A

A1. Mètode de Newton-Raphson

El mètode de Newton-Raphson és un mètode iteratiu que permet aproximar la solució d'una equació del tipus $f(x) = 0$.

El mètode funciona de tal manera que: partint d'una estimació inicial x_0 , es busca una successió de aproximacions de forma recurrent mitjançant la fórmula:

$$x_{k+1} = x_k - \left[\frac{\partial f}{\partial x} \right]^{-1} f(x_k) \quad (\text{Eq. 29})$$

A2. Linearització de la contribució del centre de les cèl·lules

La matriu Jacobiana elemental $\begin{bmatrix} K^{ii} & K^{ij} \\ K^{ji} & K^{jj} \end{bmatrix}$ que desenvolupada queda com:

$$\begin{bmatrix} K^{ii} & K^{ij} \\ K^{ji} & K^{jj} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 V^{ij}}{\partial x^{i^2}} & \frac{\partial^2 V^{ij}}{\partial x^i \partial x^j} \\ \frac{\partial^2 V^{ij}}{\partial x^j \partial x^i} & \frac{\partial^2 V^{ij}}{\partial x^{j^2}} \end{bmatrix} = \left(\frac{1}{L^{ij}} - \frac{1}{l^{ij}} \right) \begin{bmatrix} I & -I \\ -I & I \end{bmatrix} + \frac{1}{l^{ij}} \begin{bmatrix} e^{ij} e^{ijT} & -e^{ij} e^{ijT} \\ -e^{ij} e^{ijT} & e^{ij} e^{ijT} \end{bmatrix}$$

Si assemblem la Jacobiana K i la elemental residual g com a $\delta x = K^{-1} g$:

$$\begin{Bmatrix} \delta x^1 \\ \vdots \\ \delta x^N \end{Bmatrix} = \begin{pmatrix} K^{11} & \dots & K^{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ K^{N1} & \dots & K^{NN} \end{pmatrix}^{-1} \begin{Bmatrix} g^1 \\ \vdots \\ g^N \end{Bmatrix} \quad (\text{Eq. 30})$$

On x és la matriu global de les posicions i δx és la matriu global de desplaçaments. Les posicions de la matriu es recalculen amb el mètode Newton-Raphson:

$$x_{k+1} = x_k + \delta x_{k+1}, \quad k = 0, 1, 2, 3, \dots,$$

Sempre i quan es compleixin les següents condicions:

$$\begin{cases} \|\delta x\| > tol \\ \|g\| > tol \end{cases}$$

On tol és una tolerància suficientment petita.

A3. Programa Main modificat

```

2  function
   [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
   tVp,SetCVert)
3
4  %%%&&&&&
5  %%%%%%%%% Modificacions Marti: linies 1 91, 92, 95, 135, 136, 142,
   139, 183-189
6  addpath(pwd)
7  clf;clc;
8  close all;
9  clearvars -except MatDkappa MatVkappa gg i x L Setlambda SetXirel
   SetNetwork s WW XX SetVp SetCVert
10 warning('off')
11 warning('on')
12
13 %%%%%%%%%%%%%%% Material %%%%%%%%%%%%%%%
14 % OUTPUT:
15 %
16 % gout : stress resultants for each time
17 % t     : time for each increment
18 % ener : energies at each time.
19 %   ener(:,1): Delaunay elastic energy
20 %   ener(:,2): Voronoi elastic energy
21 %   ener(:,3): Volume constraint penalty term
22 %   ener(:,4): Total energy
23 % u     : displacement at first constrained dof
24 % TL    : total initial length on x of the tissue
25 % INPUT:
26 %
27 % For each Delaunay/Voronoi element, Active or Maxwell (etaA>0 or
   etaB>0)
28 %           kappa
29 %   |----/\/\-----|
30 %   |   kappaA GammaA |
31 % --|----/\/\----||---|----
32 %   |   kappaB GammaB |
33 %   |----/\/\----||----|
34 %
35 % One elastic branch if kappaA=0 and kappaB=0
36 % One active branch if kappa<>0 or kappaB<>0
37 %
38 % % For each Delaunay/Voronoi element using Kelvin (etaA<0 or
   etaB<0)
39 % %           kappa
40 % %   |--/\/\----|
41 % %   |   -etaA   |
42 % % --|----||---|----
43 % %   |   -etaB   |
44 % %   |----||----|

```

```

45 % %
46 % % Delaunay. Maxwell/Kelvin is considered whenever abs(etaA)>eps ||
    abs(etaB)>eps
47 % Mat.D.kappa =0.0000125; % Stiffness of Main Delaunay
48 % Mat.D.kappaA=0.00125; % Stiffness of 2nd branch Delaunay
49 % Mat.D.kappaB=0.0; % Stiffness of 3rd branch Delaunay
50 % Mat.D.GammaA=0.0; % GammaA=-1 dashpot branch on Delaunay
51 % Mat.D.GammaB=0.0;
52 % Mat.D.etaA =0.0; % >0 Maxwell Viscosity of Delaunay 1st Branch,
    <0 dashpot only of Delaunay
53 % Mat.D.etaB =0.0; % >0 Maxwell Viscosity of Delaunay 2nd Branch,
    <0 dashpot only of Delaunay
54 % Mat.D.Ec =0.0; % Contractility in Spring Delaunay
55 % Mat.D.EcA =0.0; % Contractility in A
56 % Mat.D.EcB =0.0; % Contractility in B
57 % Mat.D.Ect =0.0; % time at which Contractility in elastic branch
    =Set.Ec (=0, constant contractility)
58 % Mat.D.EcAt =0.0; % time at which Contractility in active branch
    =Set.EcA (=0, constant contractility)
59 % Mat.D.beta =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Delaunay, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
60 % % % If beta<=0, same contractility on all elements
61 % Mat.D.betaA =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Delaunay A, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
62 % Mat.D.betaB =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Delaunay B, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
63 % Mat.D.Bcells=0.0; % Factor multiplying boundary cells when
    Set.Bcells=true
64 % Mat.D.PowerElas=3.5714; % Exponent for Power Law in Elasticity in
    branch A. If PowerElas=0, linear elasticity used.
65 % % % Set.PowerElas=n>0: sigma=k*eps^n*e.
    Set.PowerElas=0: purely elastic
66 % % % Set.PowerElas=n<0: sigma=k*eps/(1+eps)^-n*e.
67 % Mat.D.PowerVisc=0.33; % Exponent for Power Law in Viscosity in
    branch A. If PowerElas=0, linear viscosity is used.
68 % % % sigma=k*(dot eps_v)^n*e, with
    n=alpha/(1+alpha) and alpha exponent in stress relaxation.
69 % % Vertices/Voronoi. Maxwell on Voronoi is considered whenever,
70 % % abs(etaVA)>eps || abs(etaVB)>eps
71 % Mat.V.kappa =0.001; %kappa for voronoi vertices stiffness
72 % Mat.V.kappaA=0.001; % Stiffness for Active/Maxwell 1st Branch on
    Voronoi
73 % Mat.V.kappaB=0.0; % Stiffness for Active/Maxwell 2nd Branch on
    Voronoi
74 % Mat.V.GammaA=1.0; % Viscosity for Active 1st Branch in voronoi.
    =0: no viscosity
75 % Mat.V.GammaB=0.0; % Viscosity for Active 2nd Branch in voronoi.
    =0: no viscosity
76 % Mat.V.etaA =0.0; % >0 Maxwell Viscosity of Voronoi 1st Branch,
    <0 dashpot only of Voronoi
77 % Mat.V.etaB =0.0; % >0 Maxwell Viscosity of Voronoi 2nd Branch,
    <0 dashpot only of Voronoi
78 % Mat.V.Ec =0.0; % Contractility in Spring Voronoi

```

```

79 % Mat.V.EcA    =0.42; % Constractility in Voronoi
80 % Mat.V.EcB    =0.0; % Constractility in Voronoi
81 % Mat.V.Ect    =0.0; % time at which Contractility in elastic branch
    =Set.EcVor (=0, constant contractility)
82 % Mat.V.EcAt   =0.0; % time at which Contractility in active branch
    =Set.EcVorA (=0, constant contractility)
83 % Mat.V.beta   =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Voronoi, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
84 %                                     % If beta<=0, same contractility on all elements
85 % Mat.V.betaA =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Vertices A, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
86 % Mat.V.betaB =0.0; % factor for self regulated contractility on
    Vertices B, d eps_c /dt=beta*(sigma-sigmaT)
87 % % % Nonz-zero material parameters
88 % % Volume Constraints
89 % Set.Vp        =0.0;%Penalisation of volume constraint
90
91 % Interpolation Constraints
92
93 Mat.D.kappa = MatDkappa;
94 Mat.V.kappa = MatVkappa;
95
96 Set.Vp =SetVp;%Penalisation of volume constraint
97
98 Step.maxincr=5000;
99 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Boundary Condition %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
100 % BC.xStrech   =0.3; % Monotonic=false: Maximum load/displacement
    in stretching
101                                     % Monotonic=true: stretching at t=BC.ts
102 % BC.xStretch=[0 0   1 1]; % Monotonic=false: Maximum
    load/displacement in stretching (% of total X length)
103 %                                     % Monotonic=true: stretching
    at t=BC.ts
104 % BC.tStretch=[0 60 62 100]; % If tStretch defined, the stretch is
    defined by the time hisotry (tStretch, xStretch), in which case
    BC.Monotonic and BC.ts ae ignored.
105 BC.tStretch=[0 1];
106 BC.xStretch=[0 0.3];
107 %BC.Load=0; % Load=0: apply Apply load and not displ.
108 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Time Stepping %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
109 Step.dt0      =0.05; % Initial time-step
110 Step.tend      =1.0;
111 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Ablation %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
112 Set.Ablation =0.0; %1.5 % =0: no tissue ablation, >0: tissue
    ablation with radius "Ablation"(in cell mean size units)
113 Set.AbFullConstr=1; % =0: constrain left and right side of tissue
    only,
114                                     % =1: fully constrain triangular elements in
    contact with external boundary
115 Ab.tAb=0.0; % Time of applying Ablation
116 Ab.tEc=0; % Wound ring contractility time lag (in units
    of time-step)

```

```

117 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Fitting settings %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
118 %Nargess Set.Fitting=true; % true= fit material parameters
119 Set.File='ExpData_ECadCtrl_20160817_modelScale_addedPoints_addedCon
    tractility'; % File with data [gout, tout] that must be fitted
120 % Some possibilities:
121 % Network4x4_VK1_VEc05,
122 % Network4x4_K1_Ec05
123 % Network4x4_K02_VK1_VKA1_vgA1_VEc05
124 % Network4x4_K02_VK1_VKA1_veA1
125 % Network4x4_K02_VK1_VKA1_veA1_VEc05
126 % OneElem_k1
127 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Other settings %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
128 Set.OutputFile=0; % =0 No outputfile
129 Set.print=0; % =0 No printing
130 if ~exist('Ab','var')
131     Ab.tAb=0.0;
132 end
133 [Ab,BC,err,esc,Mat,Set,Step]=PreSet(Ab,BC,Mat,Set,Step);
134 if err==1
135     return;
136 end
137 Set.lambda =Setlambda; % Factor for relaxing xi
138 Set.Xirel =SetXirel; % Force xi-relxation when
    Set.Ablation=false
139 Set.CVert=SetCVert
140
141 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Geometry %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
142 %Nargess Set.Network =-1; % Network >0: Geometry is made of a
    grid with Network x Network
143 Set.Network =SetNetwork;
144 % Set.Network =2; % Network >0: Geometry is made of a grid with
    Network x Network
145 % Network =0: 1 element
146 % Network <0: Experimental real cells. Read from
    Set.File
147 Set.ImageFile='handCorrection.png'; % File with cell images when
    network<0
148 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
149 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Internal Setting BC %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
150 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
151 %
152 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Internal Setting energy %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
153 Set.enerM=0;%=0: elstic force is k*eps^2 along bar directon
154 % =1: elastic force is the derivative of the specific
    elastic energy wrt x
155 % (TRUE minimisation)
156 % =2: elastic force is the derivative of the elemental
    elastic energy wrt x
157 % (TRUE minimisation, total energy takes into account
    current length)
158 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

159     if ~exist('Mat','var')
160         Mat.D.kappa=0;
161         Mat.V.kappa=0;
162     end
163     if Set.Fitting
164         % Define Material parameters to Fit:
165         % Delaunay: Vertices:
166         % k kA kB GA GB eA eB Ec EcA EcB EcT EcAt b PE PV k kA kB GA
167         GB eA eB Ec EcA EcB EcT EcAt b
168         p=[1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 0 1 0
169           0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 ];
170         % Bounds
171         LB=zeros(size(p));
172         UB=Inf*ones(size(p));
173         [Mat,gout,u,r,Fval,exitflag,output,tout]=ActiveMaxwellFitting(Mat,Ste
174         p,Set,BC,p,LB,UB,Set.File,Ab);
175         savefile='gu';
176         save(savefile,'Mat','r','Fval','exitflag','output','gout','tout');
177         if Set.Ablation>1
178             savefile2='V';
179             save(savefile2,'V','Ab')
180         end
181     else
182         %profile on
183         [gout,lr,tout,u,TL,ener,Ec,V,Ab,X]=ActiveMaxwell(Mat,Step,Set,BC,Ab);
184         %%%%% Save parameters when warnings%%%%%%%%
185         if lastwarn == '0'
186             W=0;
187         else
188             W=[MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork];
189             lastwarn('0');
190         end
191         %profile viewer
192         savefile='gu';
193         save(savefile,'gout','tout','ener','Set','Mat');
194     end
195     S= lastwarn;
196
197     %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
198     %
199     PostSet(esc)
200
201     %Subplots(gout,tout,u);
202     if Set.Ablation >0 && (Set.Network<0 || 2*Set.Ablation<Set.Network)
203         num1=xlsread('area');

```

```

203     num2=xlsread('APWound');
204     Vplot(V,Ab,xlsread('area'),xlsread('APWound'));
205 end
206 disp('NetWork Ended')

```

A4. Càlcul del mòdul de Young i Coeficient de Poisson

```

1  addpath(pwd);
2  clf;clc;
3  close all;
4  clearvars;
5  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
6  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
7  gg=zeros(5,6);
8  s=0;
9  C=0;
10 E=zeros(11,11);
11 nu=zeros(11,11);
12 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
13 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
14 SetXirel=false; % Force xi-relaxation when Set.Ablation=false
15 Setlambda=2; % Factor for relaxing xi
16 SetNetwork =10;
17 SetVp=0;
18 SetCVert=false; % =true: Constrain also vertical direction
   (y) on nodes with imposed displacement
19 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
20 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
21
22 for MatDkappa=0:0.2:2
23     C= C+1;
24     F=0;
25     for MatVkappa=0:0.2:2
26         F=F+1;
27
28         [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
tVp,SetCVert);
29
30         %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%% Càlcul Def Mitja en l'eix Y%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
31         %%%%%%%%% a modificar segons Network%%%%%%%%
32         %Y=(X(1*(SetNetwork+1),2)-SetNetwork)+(X(2*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(3*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(4*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(5*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(6*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(7*(SetNetwork+1),2)-SetNetwork);

```

```

32      Y=(X(1*(SetNetwork+1),2)-SetNetwork)+(X(2*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(3*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(4*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(5*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(6*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(7*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(8*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(9*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(10*(SetNetwork+1),2)-
SetNetwork)+(X(11*(SetNetwork+1),2)-SetNetwork);
33
34      Epsyy=Y(1)/(SetNetwork+1);
35
36      %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
37
38      Epsxx= X(end,1)-(SetNetwork);
39
40      %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
41      E(F,C)=gout(end)/Epsxx;
42      %      (0%-0%      100%kv)
43      %      (
44      % E= (
45      %      (
46      %      (100%kd      100%-100%)
47      nu(F,C)=-Epsyy/Epsxx;
48      %      (0%-0%      100%kv)
49      %      (
50      % nu= (
51      %      (
52      %      (100%kd      100%-100%)
53
54
55
56      %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
57      %%%Recopilació Warnings en els calculs per tal de conèixer quin
58      %%%valor tenien els parametres
59      %%%MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork en aquest ordre
60      if W==0
61          else
62              s=s+1;
63              Wg(s,:)= W;
64
65          end
66      end
67 end
68
69 MatDkappa=0:0.2:2;
70 MatVkappa=0:0.2:2;
71 figure(2);surf(0.2:0.2:2,MatVkappa,E(1:11,2:11));
72 xlabel('kD');
73 ylabel('kV');

```



```
74 xlabel('E');
75 figure(3);surf(0.2:0.2:2,MatVkappa,nu(1:11,2:11));
76 %axis([0 2 0 2 -3 3]); %%Limitar els eixos
77 xlabel('kD');
78 ylabel('kV');
79 zlabel('nu');
80 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
81 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
82
83
84 %%%Modul creació funció de E segons Kd i Kv
85 %%%z=E, x=kv y=kd%%
86 %%%Escollim tres punts del pla
87 %%%Punt=(Kd,Kv,E)
88
89 A=[0.2,0.2,E(2,2)];
90 B=[0.6,0.6,E(4,4)];
91 C=[0.6,1,E(4,6)];
92 %%%Vectors
93 AB=[B(1)-A(1),B(2)-A(2),B(3)-A(3)];
94 AC=[C(1)-A(1),C(2)-A(2),C(3)-A(3)];
95 %%%Buesquem la equació del pla
96 syms x y z;
97 g=[x-A(1) AB(1) AC(1);y-A(2) AB(2) AC(2);z-A(3) AB(3) AC(3)];
98 ModYoung=solve(det(g),z)
```

A5. Càlcul de ξ -Relaxation

```

1  addpath(pwd);
2  clf;clc;
3  close all;
4  clearvars;
5  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
6
7  gg=zeros(5,6);
8
9  x=0;
10 s=0;
11 SetXirel      =true;      % Force xi-relxation when Set.Ablation=false
12 SetNetwork    =4;
13 SetVp=0;
14 SetCVert=true;
15 for L=1:4:29
16     x=x+1;
17     F=0;
18     Setlambda  =L; % Factor for relaxing xi
19     for i=0.15:0.15:1. % Set.lambda    =0;
20         F=1+F;
21         MatDkappa=i;
22         MatVkappa=1-i;
23
24
25     [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
26     tVp,SetCVert);
27     %XX(F,x)= X;
28
29     %%%Recopilació Warnings en els calculs per tal de coneixer
30     quin
31     %%%valor tenien els parametres
32     %%%MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork en aquest ordre
33     if W==0
34         else
35             s=s+1;
36             Wg(s,:)= W;
37
38         end
39     end
40 end
41 %%%El valor de gout es incorrecte quan Set.Lambda>0, KV=1 i KD=0%%%
42
43
44
45

```

```

46 KV=0.15:0.15:1;
47 L=1:4:29;
48 figure(2);plot(KV,gg(:,1),'r',KV,gg(:,2),'b',KV,gg(:,3),'g',KV,gg(:,4)
), 'y',KV,gg(:,5),'m',KV,gg(:,6),'w',KV,gg(:,7),'c',KV,gg(:,8),'k');
49 legend('Xi-Relaxation=1','Xi-Relaxation=5','Xi-Relaxation=9','Xi-
Relaxation=13','Xi-Relaxation=17','Xi-Relaxation=21','Xi-
Relaxation=25','Xi-Relaxation=29')
50 xlabel('Kv=1-Kd');
51 ylabel('Tensió resultant');
52 %
figure(3);plot(L,gg(2,:), 'r',L,gg(3,:), 'b',L,gg(4,:), 'g',L,gg(5,:), 'y
');
53 % legend('KV=0.75-KD=0.25','KV=0.5-KD=0.5','KV=0.25-KD=0.75','KV=0-
KD=1')
54 % xlabel('Xi-Relaxation');
55 % ylabel('Tensió resultant');
56 figure(3);plot(L,gg(3,:), 'b');
57 legend('KV=0.5-KD=0.5')
58 xlabel('Xi-Relaxation');
59 ylabel('Tensió resultant');

```

A6. Càlcul de altres casos

```

1  addpath(pwd);
2  clf;clc;
3  close all;
4  clearvars;
5  s=0;
6  F=0;
7  gg=zeros(5,6);
8  %%%%%%%%%%%%%%%
9
10 SetXirel =false;
11 Setlambda =0;
12 SetNetwork =4;
13 SetVp=0;
14 SetCVert=true;
15
16
17 for MatDkappa=0:0.2:5
18     F=1+F;
19     MatVkappa=0;
20
21     [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
tVp,SetCVert);
22
23     gD(F)=gout(end);
24

```

```

25      %%%Recopilació Warnings en els calculs per tal de coneixer
quin
26      %%%valor tenien els parametres
27      %%%MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork en aquest ordre
28      if W==0
29          else
30              s=s+1;
31              Wg(s,:)= W;
32
33          end
34
35      end
36      F=0;
37      for MatVkappa=0:0.2:5
38          F=1+F;
39          MatDkappa=0;
40
41      [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
tVp,SetCVert);
42
43      gV(F)=gout(end);
44
45      %%%Recopilació Warnings en els calculs per tal de coneixer
quin
46      %%%valor tenien els parametres
47      %%%MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork en aquest ordre
48      if W==0
49          else
50              s=s+1;
51              Wg(s,:)= W;
52
53          end
54
55      end
56      F=0;
57      for i=0:0.15:1
58          F=1+F;
59          MatDkappa=i;
60          MatVkappa=1-i;
61
62      [gout,X,W]=Mainf(MatDkappa,MatVkappa,SetXirel,Setlambda,SetNetwork,Se
tVp,SetCVert);
63
64      gg(F,:)=gout(end);
65      %XX(F,x)= X;
66
67      %%%Recopilació Warnings en els calculs per tal de coneixer
quin
68      %%%valor tenien els parametres

```

```
69      %%%MatDkappa,MatVkappa,Setlambda,SetNetwork en aquest ordre
70      if W==0
71          else
72              s=s+1;
73              Wg(s,:)= W;
74          end
75      end
76  end
77 end
78
79
80
81
82
83 MatDkappa=0:0.2:5;
84 MatVkappa=0:0.2:5;
85
86 figure(2);plot(MatDkappa,gD,'k');
87 legend('Vp=10')
88 xlabel('Kd');
89 ylabel('Tensió resultant');
90 figure(3);plot(MatVkappa,gV,'k');
91 legend('Vp=10')
92 xlabel('Kv');
93 ylabel('Tensió resultant');
94
95 i=0:0.15:1;
96 figure(4);plot(i,gg,'b');
97 legend('Vp=10')
98 xlabel('Kv=1-Kd');
99 ylabel('Tensió resultant');
```